Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

Quantitative Bestimmungen von Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin bei Lebererkrankungen, Colitis ulcerosa und verschiedenen hämatologischen Erkrankungen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eckart Ruge
aus Hannover

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

Quantitative Bestimmungen von Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin bei Lebererkrankungen, Colitis ulcerosa und verschiedenen hämatologischen Erkrankungen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eckart Ruge

aus Hannover

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 17. 2. 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.med. W. Straub
Referent: Doz. Dr. med. G. Strohmeyer
Correferent: Prof. Dr.med. G.A. Martini

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Physiologie und Pathophysiologie von:	
	a) Hämopexin	7
	b) Transferrin	9
	c) Haptoglobin	12
III.	Zusammenfassung der quantitativen Bestimmungs=methoden für Haptoglobin, Transferrin und Hämopexin	15
IV.	Krankengut und Methodik	17
V.	Einfache Radiale Immundiffusion	18
VI.	Ergebnisse	21
VII.	Diskussion	39
VIII.	Zusammenfassung	48
IX.	Literaturverzeichnis	51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0011

I. Einleitung

Die Fortschritte der Eiweißchemie während der letzten Jahre ermöglichten es, definierte Proteine des menschlichen Plasmas rein darzustellen. Durch Immunisierung von Tieren gelang es, spezifische Antiseren gegen diese Proteine zu erhalten. Mit Hilfe solcher spezifischer Antiseren ist durch Messung der Immunpräzipitate eine qualitative und quantitative Bestimmung der Plasmaproteine möglich. Von den inzwischen entwickelten Methoden hat sich besonders die radiale Immundiffusion im Agargel nach MANCINI und Mitarbeitern [58] bewährt.

Schon die Ergebnisse der Papierelektrophorese haben wichtige Verschiebungen der Serumproteine bei Lebererkrankungen aufgedeckt. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis läßt sich sehr häufig eine Albuminverminderung mit gleichzeitiger Globulinvermehrung nachweisen. Eine Aussage über quantitative Veränderungen der einzelnen Plasmaproteine, die auf Grund ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit innerhalb der einzelnen Eiweißfraktionen liegen, ist mit der Papierelektrophorese jedoch nicht möglich. Für klinische Fragestellungen ist es von Interesse, ob durch quantitative Bestimmungen einzelner Proteine des Serums bei pathologischen Prozessen Veränderungen aufgedeckt werden können, die für die Diagnose, Differentialdiganose oder Verlaufsbeurteilung von Bedeutung sein könnten. So wurden bei quantitativen Bestimmungen der Immunglobuline [24], des sauren α_1-Glykoproteins, der gruppenspezifischen Komponente des Serums (Ge) und des α_2-Makroglobulins [15] charakteristische Veränderungen bei Lebererkrankungen gefunden, die teilweise Aufschluß vom Ausmaß der Leberschädigung, teilweise Aufschluß über die Intensität der mesenchymalen Entzündungsreaktion geben können. Die wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen zeigten, daß die Konzentration von Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin im Serum von Leberkranken erniedrigt sind [62]. Wir bestimmten die drei Serumproteine mit Hilfe der MANCINI-Methode bei

verschiedenen Lebererkrankungen und verglichen die Serumkonzentrationen dieser Proteine mit anderen bei diesen Erkrankungen veränderten Leberfunktionsstörungen.

Da alle drei Serumproteine vorwiegend in der Leber synthetisiert werden [50,88a-c,90] und funktionell am Hämoglobinstoffwechsel beteiligt sind, interessiert uns die Frage, ob gleichmäßige Konzentrationsunterschiede von Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin bei kompensierten und dekompensierten Leberzirrhosen, bei akuten und chronischen Hepatitisfällen und anderen Leberfunktionsstörungen vorliegen. Weitere Bestimmungen wurden bei Patienten mit Colitis ulcerosa vorgenommen. Wir wollten erfahren, ob einerseits durch die entzündliche Komponente dieser Erkrankung, andererseits durch den häufig beobachteten enteralen Eiweißverlust, die Konzentration der drei Proteine im Serum verändert wird. Beim nephrotischen Syndrom haben mehrere Autoren eine direkte Beziehung zwischen dem Grad des nephrogenen Eiweißverlustes und der Höhe des Serumalbuminspiegels nachweisen können [97]. Außerdem wird in der vorliegenden Arbeit über die quantitative immunologische Bestimmung dieser drei Serumproteine bei Patienten mit Lymphogranulomatose, Lympho- und Retikulosarkom, Plasmozytom, akuter und chronisch myeloischer Leukämie, sowie anderen hämatologischen Erkrankungen berichtet. Eine starke zelluläre Infiltration bei diesen Krankheiten soll nämlich die Leberfunktion und damit die Synthese für Proteine einschränken können. Daneben werden bei vielen erwähnten Krankheiten häufig Hämolysen beobachtet, die sowohl die Konzentration von Haptoglobin als auch von Hämpexin im Serum verändern können.

II.a. Physiologie von Hämopexin

Das Hämopexin wurde 1958 von NEALE et al. [64] als Hämbindendes Globulin in der β_1-Globulinfraktion des Humanserums entdeckt. 1961 wurde das Hämopexin erstmalig von SCHULTZE et al. [91] rein dargestellt. Die Darstellung erfolgte aus dem durch Ultrafiltration eingeengten Perchlorsäureabguß durch Füllung mit 60-70% gesättigten Ammonsulfat und anschließender Zonenelektrophorese in Polyvinylchlorid bei p_H = 4,5 und p_H = 8,6. Außerdem wurde für die Hämopexingewinnung auch die bei der Serumfraktionierung nach dem kombinierten Ammonsulfat-Aluminiumhydroxyd-Verfahren anfallende Fraktion L IV + VI (Mutterlauge der Humanalbumin-Gewinnung) verwandt, aus der durch Fraktionierung mit Rivanol und Zonenelektrophorese bei p_H = 8,6 gleichfalls ein einheitliches Hämopexin gewonnen werden konnte. Die chemische Analyse ergab einen Proteinanteil von etwa 80% (Biuretwert). Der übrige Teil des Moleküls besteht aus Kohlenhydraten, und zwar 9,0% Hexosen (Galaktose/Mannoseverh. 1:1), 7,4% Acetylhexosamin, 5,8% Acetylneuraminsäure und 0,41% Fukose. Lipoid ist nicht nachweisbar, Hämopexin sedimentiert in der Ultrazentrifuge mit $S^{\circ}_{20,w}$ = 4,8. Das Molekulargewicht dürfte auf Grund dieser Sedimentationskonstanten und unter Berücksichtigung des Fukosegehalts (2 Moleküle Fukose pro Molekül Hämopexin) etwa 80 000 betragen. Hämopexin besitzt bei p_H = 8,6 eine elektrophoretische Beweglichkeit von $-3{,}1 \times 10^{-5}$ $cm^2/V \times sec$. Es ist durch Rivanol bei p_H = 7,5 nicht fällbar und in Perchlorsäure, Sulfosalicylsäure und Trichloressigsäure löslich. Es besitzt keine Inhibitorwirkung gegenüber Trypsin und zeigt keine Phosphatase- oder Cholinesterase-Aktivität.

Hämopexin ist ein Hämin selektiv bindendes Serumprotein [12,70,91]. Eine Bindung von Hämoglobin und Cytochrom aus Pferdeherz konnte von SCHULTZE et al. nicht beobachtet werden. NYMAN hält es jedoch für möglich, daß die Hämin-Gruppe in geringem Umfang zwischen Hämoglobin und Hämopexin ausgetauscht werden kann.

Wie erst kürzlich von K. HEIDE et al. [26] festgestellt werden konnte, bindet 1 g des Hämopexins etwa 8,15 mg Hämin. Dies entspricht 1 Mol Hämin pro Mol Hämopexin, wenn das Molekulargewicht 80 000 beträgt.

Hämin wird ebenfalls an Albumin in einer Größenordnung von 1 bis 2 Molekülen Hämin pro Molekül Albumin gebunden [26]. Es hat aber eine größere Affinität zu Hämopexin als zu Albumin, da Humanalbumin nicht imstande ist, Hämin aus gesättigtem Hämopexin aufzunehmen. Albumin nimmt nur bei gesättigtem Hämopexin den Überschuß an Hämin auf. Wurde umgekehrt das Humanalbumin mit Hämin zuerst gesättigt, so war nach Zugabe Hämopexin trotz seiner größeren Affinität zu Hämin nicht imstande, alles Hämin von Humanalbumin an sich zu binden. Das bedeutet also, daß beim Auftreten von Hämin im Serum Hämopexin zuerst gesättigt wird, während Albumin geringe Mengen Hämin auch schon vor der Sättigung von Hämopexin aufnimmt. - Der Hämopexinanteil am Gesamteiweiß beträgt 1,1 bis 1,5% [95c]. Die Durchschnittswerte im Serum Gesunder liegen bei 0,8 bis 1,2 mg/ml.

Pathophysiologie des Hämopexins

In Seren von Patienten mit verschiedenen korpuskulären hämolytischen Anämien war oft ein Mangel oder Fehlen von Hämopexin nachweisbar [64,105]. MÜLLER-EBERHARD und CLEVE konnten bei einem Vergleich der Konzentrationen von Hämopexin und Haptoglobin im Serum solcher Kranken feststellen, daß ein Mangel oder ein Fehlen von Hämopexin häufig mit einer durch diese Krankheit erworbenen Ahaptoglobinämie einherging [63]. Weiterhin wurden erniedrigte Hämopexinkonzentrationen bei Leberzirrhose, akuter und chronischer Hepatitis gefunden [62]. Zu einer Erhöhung der Hämopexinkonzentration im Serum soll es bei Kranken mit Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Magen- und Bronchialkarzinom sowie rheumatoider Polyarthritis kommen [61]. Hämopexin wird wahrscheinlich in der Leber synthetisiert [88a].

II.b. Physiologie des Transferrins

Die Entdeckung des Transferrins (Siderophilin, metallbindendes β_1-Globulin) gelang 1945 HOLMBERG und LAURELL [33] und 1946 SCHADE und CAROLINE [83].

Das Transferrin ist ein Glykoprotein [49,53,92]. Das Molekulargewicht liegt bei 89 000 [31b,92]. Elektrophoretisch wandert es im Bereich der β_1-Globuline. Ein Transferrinmolekül kann zwei Atome Eisen in komplexer Bindung aufnehmen. Die Bindungskapazität von 1 mg Transferrin beträgt 1,25 γ Eisen. Im Komplex liegt es in Ferriform vor. Die Art der Komplexbindung und die verantwortlichen Bindungsgruppen sind noch nicht aufgeklärt. Es gibt mehrere genetisch bestimmte Transferrin-Varianten [10,25], die in funktioneller Hinsicht gleichwertig erscheinen. Sie unterscheiden sich durch ihre Wanderungsgeschwindigkeit in der Stärkegelelektrophorese.

Seit 1957 sind mindestens fünfzehn derartige Transferrintypen bei Menschen beschrieben worden [10].

Unter physiologischen Bedingungen vermittelt Transferrin im Plasma und in der extrazellulären Flüssigkeit den Eisentransport zwischen den Resorptions-, Speicher- und Verbrauchsorganen, da es entsprechend seiner Vehikelfunktion das Eisen reversibel zu binden vermag. Normalerweise ist Transferrin nur zu 1/3 mit Eisen gesättigt [44]. Durch den transferringebundenen Eisentransport wird ein renaler Eisenverlust verhindert.

Bei Überschreitung der Sättigungsgrenze treten toxische Reaktionen auf, die durch freies ionisiertes Eisen bedingt sind. Der Hauptanteil des im Plasma transportierten Eisens entstammt dem Hämoglobinabbau. Das aus den gealterten Erythrozyten freigesetzte Eisen wird nahezu quantitativ für die Neubildung des Hämoglobins reutilisiert.

Der tägliche Eisenumsatz der blutbildenden Gewebe beträgt bei einer Erythrozytenlebenszeit von 110 bis 120 Tagen 25 bis 30 mg. Zur Deckung allein dieses Bedarfs muß das im Plasma

vorhandene Transporteisen, das 3 bis 4 mg beträgt, täglich acht- bis zehnmal umgesetzt werden. Dieser Umsatz erhöht sich noch durch den Austausch des Speicher-, Myoglobin- und Zellhämineisens sowie des assimilierten und des verlorengegangenen Eisens. Insgesamt kommt man auf rund 40 mg Eisen, das täglich im Plasma transportiert wird [76].

Die biologische Halbwertszeit (HWZ) von transferringebundenem Fe^{59} beträgt normalerweise 70 bis 140 min [45]. Stündlich werden somit 36 bis 69% des im Plasma vorhandenen Eisens aus der Blutbahn entfernt [76]. Die biologische HWZ des J^{131} markierten Transferrins wurde demgegenüber mit 6,7 bis 8,4 [43] bzw. 8 bis 10,4 Tagen [7] bestimmt. Hieraus folgt, daß das Transferrin bei der Dissoziierung des Eisentransferrinkomplexes nicht katabolisiert wird.

Der Mechanismus des Eisenaustausches zwischen Transferrin und hämoglobinbildenden Zellen ist ebenfalls mit Hilfe von Isotopenmarkierungen studiert worden. Versuche mit Fe^{59} und J^{131} markiertem Transferrin, welches in vitro mit Vorstufen der Erythropoese inkubiert wurde, haben eine direkte Eisenübertragung vom Transferrin auf die roten Vorstufen wahrscheinlich gemacht [82][31b]. Man nimmt an, daß die Zellmembran der hämoglobinbildenden Zellen mit spezifischen Rezeptoren besetzt ist, welche das Transferrinmolekül vorübergehend fixieren, so daß das Eisen über einen energieverbrauchenden Prozeß aus dem Komplex gelöst und in die Zelle aufgenommen werden kann [43]. Beim Ausreifen der hämoglobinbildenden Zellen scheinen die transferrinfixierenden Rezeptoren von der Zellmembran zu verschwinden. In reticulozytenarmem Blut ist die Eisenutilisation daher nur relativ gering.

Auch Kupfer wird von Transferrin in einem Verhältnis von 1,42 : 1000 komplex gebunden. Die Affinität zu Eisen ist aber etwa 10^7 mal so groß wie diejenige zu Kupfer. Der Eisen-Eiweißkomplex beginnt schon wenig unterhalb des physiologischen p_H von 7,2 zu dissoziieren und ist bei einem p_H von 4,5 weitgehend gespalten [31b].

Die Transferrinsynthese erfolgt wahrscheinlich in der Leber [90]. Der Anteil am Gesamteiweiß beträgt 3,0 bis 6,5%.

Der Normalbereich schwankt je nach Methode der Transferrin= bestimmung bei verschiedenen Autoren zwischen 2,5 und 5,3 mg/ ml [95] oder 2,0 und 3,0 mg/ml [102].

Bei einem Atomgewicht des Eisens von 55,85 ergibt sich folgende Umrechnungsformel zwischen der totalen Eisenbin= dungskapazität (TEBK) und dem Transferrin:

TEBK (in γ% Fe) x 0,8 = Transferrin (in mg%) [9].

Pathophysiologie des Transferrins

Eine Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität findet sich bekanntlich bei schwerem Eisenmangel und während der Schwangerschaft [13a,77,86]. Eine Verminderung der totalen Eisenbindungskapazität kann durch renale oder enterale Trans= ferrinverluste bedingt sein, wobei die Eisenbindungskapazität vor allem bei Nephrosen hochgradig absinken kann [67].

Die Verminderung des Plasmaeisens und der totalen Eisen= bindungskapazität bei Infektanämie wird auf die beschleunigte Eisenabwanderung ins RES . 28 und die verstärkte Transferrin= fixierung an den reticuloendothelialen Zellen bezogen, die sich experimentell durch RES-Blockade verhindern läßt [44a]. Ein verminderter Transferringehalt liegt auch bei manchen Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Bei der Hämochormatose findet sich die stärkste Verminderung des eisenbindenden Proteins bei gleichzeitig hohem Serumeisen [98]. Es besteht also ein hoch= gradiges Mißverhältnis zwischen Eisen- und Transferringehalt des Blutes [13,81]. In fortgeschrittenen Fällen ist die Bin= dungskapazität des Transferrins vollständig abgesättigt [11]. Zeitweise können bei dieser Krankheit kleine Mengen ungebun= denen Eisens frei zirkulieren [11]. Transferrin bei Hämo= chromatose unterscheidet sich aber nicht von normalem Trans= ferrin [11]. Auch hat Transferrin keinen Einfluß auf die Kon= trolle der Eisenresorption [106]. Zum Verständnis der unter pathologischen Bedingungen auftretenden Veränderungen des Eisentransportsystems kommt dem Krankheitsbild der Atrans=

ferrinämie eine besondere Bedeutung zu. Nach KEIDERLING [44], der die Ergebnisse der Untersuchungen von 3 Patienten mit Atransferrinämie zusammengestellt hat, ist das Transferrin für den geregelten Eisentransport und die Aufrechterhaltung des Plasmaeisenspiegels, sowie einer ausreichenden Eisenversorgung des Knochenmarks notwendig. Bei Atransferrinämie wird Eisen vermehrt retiniert, was eine Eisenablagerung in Leber und Pankreas verursacht. Das Krankheitsbild der Atransferrinämie liegt offenbar in zwei Formen, nämlich einer erworbenen und einer kongenitalen Form, vor.

II.c. Physiologie des Haptoglobins

JAYLE und POLONOVSKI entdeckten 1938 Haptoglobin bei der Erforschung der Peroxydase-Aktivität von Hämoglobin. Nachfolgende Untersuchungen 1940 ergaben, daß sich das Serumprotein stöchiometrisch mit Hämoglobin zu einem stabilen Komplex verbindet, welcher unter anderem einen bedeutenden Einfluß auf die Peroxydaseeigenschaften von Hämoglobin hat [75].

Methoden zur Reindarstellung von Haptoglobin wurden von JAYLE und BOUSSIER (1955) [39] beschrieben. Aus dem Urin eines nephrotischen Kindes wurde Haptoglobin mit Hilfe einer Ammoniumsulfat-Präzipitation gewonnen. Weitere Reindarstellungen gelangen MORETTI, BOUSSIER und JAYLE (1958) [60] aus Serum und LAURELL (1958) aus Aszitesflüssigkeit [54].

Bereits JAYLE [41] fand die menschlichen Haptoglobine inhomogen verteilt. SMITHIES [96] konnte mit Hilfe der von ihm eingeführten Stärkegelelektrophorese die drei Haptoglobintypen Hp 1-1, Hp 2-2 und Hp 2-1 nachweisen [55]. Diese drei vererbbaren Gruppen, von denen sich jede charakteristisch aus einem (Hp 1-1) oder mehreren Haptoglobinen (Hp 2-1; Hp 2-2) zusammensetzt, unterscheiden sich hinsichtlich Molekulargewicht, Acetylneuraminsäuregehalt und elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit [40].

Hp 1-1 hat ein Molekulargewicht von 85 000 und eine Sedi-

mentationskonstante von S_{20} = 4,1; es wird als das monomere Molekül angesehen. Homozygote Träger mit dem Genotyp Hp^1/Hp^1 produzieren nur Moleküle Hp_1 [14]. Die homozygoten Träger des Genotyps Hp^2/Hp^2 haben dimere, trimere und polymere Hp_2-Moleküle. Dementsprechend gibt es unterschiedliche Molekulargewichte. Die heterozygoten Individuen des Genotyps Hp^1/Hp^2 setzten sich aus beiden Hp-Gruppen zusammen [4].

Am besten gelingt die Differenzierung der Haptoglobingruppen mit der Stärkegel- oder Polyacrylamidgel-Elektrophorese [8]. Der Geldiffusionstest und die Immunelektrophorese können jedoch ebenfalls mit Erfolg zur Bestimmung der Haptoglobingruppen herangezogen werden [5,30]. Der Nachweis erfolgt durch Anfärben mit Benzidin-Reagenz und durch einen Vergleich der Lokalisation der Präzipitationslinien von Haptoglobin zu denen von Hämopexin; das Diffusionsverhalten und die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit von Haptoglobin 1-1 sind deutlich größer als von Haptoglobin 2-2, während der heterozygote Typ 2-1 eine Mittelstellung einnimmt [5].

Nur wenige Fälle von Ahaptoglobinämie dürften einer besonderen Gruppe Hp 0-0 entsprechen. Das Fehlen des Haptoglobins bei der angeborenen Ahaptoglobinämie mit der Gruppe Hp 0-0 wird dadurch erklärt, daß diese homozygot in Bezug auf ein rezessives Supressor-Gen sein sollen und daher kein Haptoglobin synthetisieren [108].

Haptoglobin bindet Hämoglobin spezifisch und sehr fest. Es fixiert bei hämolytischen Prozessen freiwerdendes Hämoglobin und transportiert es zu den Abbaustellen. Die Bindung erfolgt an der Globingruppe und nicht am Hämanteil des Hämoglobins [108].

Die Glomerulumkapillaren sind für den Hämoglobin-Haptoglobinkomplex nicht durchlässig, wohl aber für Hämoglobin allein [56]. Die Haptoglobinbindung schützt deshalb die Nierentubuli gegen die toxische Wirkung des ausgeschiedenen freien Hämoglobins und verhindert Hämoglobin- und damit Eisenverluste bei hämolytischen Prozessen. Hämoglobinurie tritt deshalb durch überschüssiges Hämoglobin erst dann auf, wenn das vorhandene Haptoglobin mit Hämoglobin gesättigt ist.

Haptoglobin wandert elektrophoretisch im α_2-Globulinbereich. Sein Anteil am Gesamteiweiß beträgt 0,9-1,9%. Die Streuung der Normalwerte bei Gesunden ist 10-220 mg/100 ml [31a]. Bei einem p_H von weniger als 4,4 werden die hämoglobinbindenden Gruppen von Haptoglobin irreversibel zerstört [57].

Pathophysiologie des Haptpglobins

Die Haptoglobinkonzentration im Serum schwankt sowohl bei gesunden Menschen als auch bei verschiedenen Krankheiten sehr stark. Eine Verminderung des Haptoglobins im Serum soll vor allem bei hämolytischen Prozessen vorliegen [64,59]. Bei chronischen Leberkrankheiten waren nach den Untersuchungen von NYMAN [68] die Haptoglobinwerte besonders dann erniedrigt, wenn zusätzlich eine ausgesprochene Splenomegalie vorhanden war und wenn keine andere aktive Krankheit das Krankheitsbild komplizierte. Ein niedriger Haptoglobinspiegel wurde weiterhin auch bei Virushepatitis [42,68b] und gelegentlich auch bei primären oder metastatischen Leberkarzinomen beobachtet [68c, 94]. Beim Verschlußikterus, bei akuten und teilweise auch bei chronischen Infektionen, bei Gewebszerstörung und bei entzündlichen Reaktionen in der Lunge, dem Herzmuskel und den Knochen ist jedoch der Haptoglobinspiegel erhöht [68d,74]. Weiterhin kann der Haptoglobingehalt bei chronischer Polyarthritis 48 , beim nephrotischen Syndrom, chronischer Nephritis, Pyelonephritis und bei akuter Anurie [47] erhöht gefunden werden.

Es konnte bis jetzt noch nicht eindeutig nachgewiesen werden, wo Haptoglobin gebildet wird. Neuere Ergebnisse weisen aber darauf hin, daß wahrscheinlich die Leber Syntheseort dieses Eiweißkörpers ist [1,47,50,88b].

III. Zusammenfassung der quantitativen Bestimmungsmethoden für Haptoglobin, Transferrin und Hämopexin

I. Haptoglobin

1) Hämoglobinbindungsvermögen

a) Durch Bestimmung der Peroxydaseaktivität Messung der Haptoglobinkonzentration [37]
b) Methode der Papierelektrophorese [52]
c) Stärkegelelektrophorese [3].

Die Bestimmungen basieren auf der Eigenschaft des Haptoglobins, mit Hämoglobin sich stöchiometrisch zu verbinden. Dieser Hämoglobin-Haptoglobinkomplex hat charakteristische Eigenschaften, die dazu benutzt werden können, um die Menge an Hämoglobin zu bestimmen, die von Haptoglobin gebunden werden.

2) Antigen-Antikörper Präzipitation

a) Photometrische Trübungsmessungen von Antigen-Antikörper-Komplexen nach dem Verfahren von SCHULTZE und SCHWICK [93a]
b) Immunelektrophorese [59,72,104]
c) Agargeldiffusion in Röhrchen mit Hilfe spezifischer Antiseren [73]
d) Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY [17]
e) Bestimmung mit antikörperhaltigen Agargelplatten [58].

II. Transferrin

Prinzipiell gibt es zwei Wege, das Transferrin zu bestimmen:

1) Indirekt durch Bestimmung des Serumeisens und der ungesättigten Eisenbindungskapazität oder durch Bestimmung der totalen Eisenbindungskapazität
   a) Messung der lachsroten Eisenfarbe des Transferrin-Eisenkomplexes [79,103]
   b) Enteiweißung des Serums und photometrische Eisenbestimmung im Überstand: [20,27,51,78a,100]
   c) Die Eisenbestimmung wird im nicht enteiweißten Serum durchgeführt [85,107]

d) Zugabe von Eisen im Überschuß, Absorption des nicht an das Transferrin gebundenen Eisens und anschließend Durchführung einer Serumeisenbestimmung [23,51,65,78b].

2) Direkte Bestimmung auf immunologischem Wege mit spezifischen Antiseren [32]
   a) Immunokritbestimmung nach HEISKELL [29]
   b) Nephelometrie nach SCHULTZE,H.E. und G.SCHWICK (Trübungsmessung) [93a u.b]
   c) Eindimensionaler Agardiffusionstest [73]
   d) Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY [17]
   e) Gelplattenmethode im antikörperhaltigen Agargel [58].

III. Hämopexin

1) Hämbindungsvermögen von Hämopexin: Titrationsverfahren mit bekannten Mengen Hämin und gleichzeitiger photometrischer Extinktionsmessung des Hämopexin-Hämin-Komplexes [26].
2) Direkte Bestimmung auf immunologischem Wege mit spezifischen Antiseren: Wie oben angegeben.

IV. Krankengut und Methodik

Bei dem untersuchten Krankengut handelte es sich um insgesamt 171 Patienten der Medizinischen Universitäts-Klinik Marburg mit 31 verschiedenen Erkrankungen. Es wurden untersucht: 97 Patienten mit Lebererkrankungen, 14 mit Erkrankungen des lympho-retikulären Systems, 16 Patienten mit chronischer und akuter Myelose, 8 mit Plasmozytom, 18 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, 16 Patienten mit entzündlichen Colonerkrankungen und 2 Patienten mit nephrotischem Syndrom. Das Blut wurde bei den meisten Kranken ohne gerinnungshemmenden Zusatz aus der Cubitalvene entnommen. Bei einigen Patienten, bei denen Citrat als gerinnungshemmender Zusatz zum Blut im Verhältnis 1/10 verwandt wurde, berechneten wir 25% zum erhaltenen Wert dazu. Dieser Wert stammte aus Vorversuchen, die als Vergleich zwischen Serum und Plasma vorgenommen wurden. Nach Absetzen des Blutkuchens wurde das Serum oder Plasma abzentrifugiert und bis zur Untersuchung bei -15° eingefroren aufbewahrt. Sämtliche anderen Untersuchungen wurden im Rahmen der Laboratoriumsdiagnostik der Medizinischen Klinik zu Marburg durchgeführt.

V. Einfache Radiale Immundiffusion (58)

I. Reagenzien und Apparate

a) Antiseren:
   1) Anti-Hämopexin-Serum vom Kaninchen (Behringwerke)
   2) Anti-Transferrin-Serum vom Kaninchen (Behringwerke)
   3) Anti-Haptoglobin-Serum vom Kaninchen (Behringwerke)

b) Diäthylbarbitural-Pufferlösung p_H 8,6 nach MICHAELIS (96b). Zu 100 ml einer 0,1m Natrium-diäthylbiturat-Lösung (20,6g ad 1000 ml dest. Wasser) fügt man 14,8 ml 0,1n Salzsäure und stellt den p_H-Wert genau auf 8,6 ein.

c) Agar (Reinagar Behringwerke)

d) Konservierungsmittel: Thiocid (Asid-München)

e) Petri-Schalen aus Polystyrol (Durchmesser 9 cm)

f) Antigen:
   1) Standardisiertes Transferrin (Behringwerke). 1 mg Transferrin, 5 mg Natriumglutaminat, 0,16 mg Phosphate und 2,5 µg Natriumazid
   2) Standardisiertes Haptoglobin (Mischtyp) (Behringwerke). 1 mg Haptoglobin, 5 mg Natriumglutaminat, 0,16 mg Phosphate und 2,5 µg Natriumazid
   3) Standard-Humanserum, stabilisiert: Hämopexin 55 mg/100 ml (Behringwerke)

g) Waagerechte heizbare Platte (60°)

h) Mikrometer-Spritze (PB 600, Hamilton)

i) Kalibrierte Lupe

j) Feuchte Kammern

k) Wasserbad

II. Methode

Eine 2% Agar-Lösung wurde durch Auflösen der entsprechenden Menge Agar in MICHAELIS-Puffer p_H = 8,6 im siedenden Wasserbad hergestellt und mit 0,1% Thiocid versetzt. In einem zweiten Wasserbad wurde die genau vorher abgemessene heiße Agar-Lösung auf 50° abgekühlt und mit dem vorher auf 48° vorge-

wärmten Antiserum gründlich vermischt. Die Agar-Antiserum-Mischung enthielt 10% des jeweiligen Antiserums.

Genau 8 ml dieser Mischung wurden in die Petri-Schalen pipettiert, die völlig waagerecht auf einer etwa 60° warmen Heizplatte standen. Solange die Agar-Antiserum-Mischung noch dünnflüssig war, wurde sie durch vorsichtiges Kippen gleichmäßig auf die gesamte Fläche verteilt. Nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemperatur erstarrte der Agar zu einer gleichmäßigen Schicht.

Danach wurden in die Agargelschicht mit einer abgeschliffenen Injektionsnadel 1,5 mm große Löcher gestanzt.

Zur Aufstellung der Bezugskurve wurden die beiden standardisierten Human-Plasmaproteine mit aqua dest. aufgelöst. Das stabilisierte Standard-Humanserum bekannten Hämopexingehalts wurde gleichfalls mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Es wurden jeweils fünf verschiedene Verdünnungen mit bekanntem Proteingehalt hergestellt.

Die ausgestanzten Löcher wurden mit Hilfe einer Mikrometer-Spritze mit genau 0,002 ml Antigen-Lösung, einem Serum bekannten Gehalts oder dem zu untersuchenden Patientenserum gefüllt.

Die Platte blieb 48 Stunden bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer stehen. Es wurde jede Bestimmung doppelt angesetzt und bei der Auswertung das Mittel aus beiden Werten verwandt.

Das Antigen diffundiert von der Auftragstelle aus in die Agargelschicht und bildet durch Reaktion mit dem Antiserum Präzipitationsringe. Die Diffusion des Antigens ist u.a. abhängig von seiner Konzentration und seinem Diffusionskoeffizienten. MANCINI et al. fanden, daß die Fläche bzw. das Quadrat des Radius des Präzipitationsringes der Konzentration des Antigens über einen weiten Bereich direkt proportional ist. Die Ablesung der Kreisdurchmesser wurde bei allen Bestimmungen mit einer kalibrierten Lupe nach 48 Stunden vorgenommen. Anhand der Bezugskurve, auf der die mit verschiedenen Mengen an reinem Antigen erhaltenen quadrierten Werte

der Radien aufgetragen wurden, konnte abgelesen werden, wie groß der Gehalt des jeweiligen Antigens in dem untersuchten Patientenserum war. Die Genauigkeit der Methode ist abhängig von der Konstanz der Dicke des Antiserumagarlagers und der Genauigkeit der Abmessungen der Testmengen.

VI. Ergebnisse

Die Ergebnisse der quantitativen immunologischen Bestimmungen der drei Serumproteine Hämopexin - Transferrin - Haptoglobin bei 30 Gesunden und 171 Patienten mit verschiedenen Krankheiten sind in Tabelle I zusammengefaßt.

I. Quantitative Bestimmungen bei Normalpersonen:

Als Kontrolle sind die Werte von 30 Proben gesunder Blutspender angegeben. Danach ergeben sich folgende normale Serumkonzentrationen für die drei Proteine:

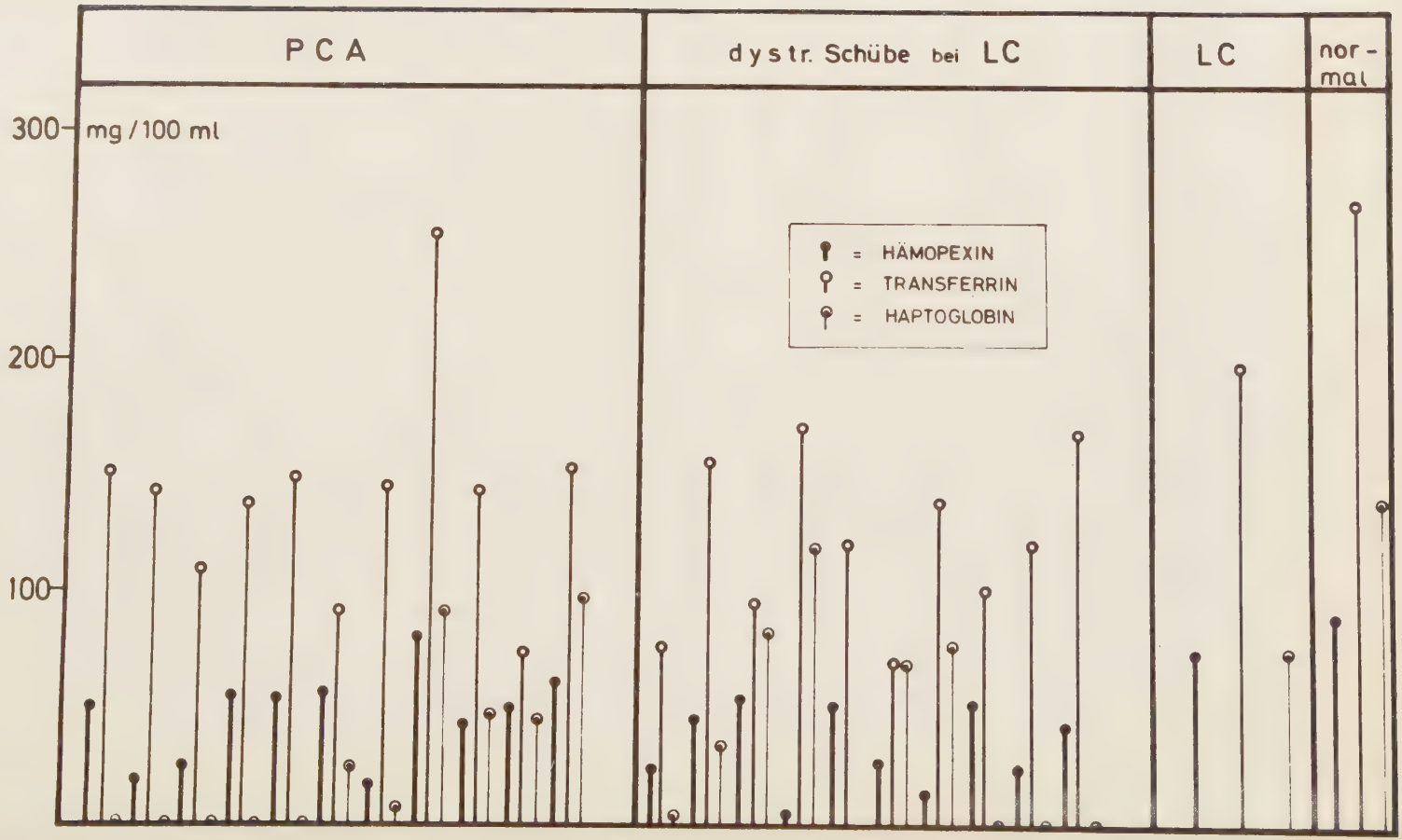
Hämopexin 89 ± 1,01 mg%
Transferrin 275± 6,4 mg%
Haptoglobin 135± 9,3 mg% (Siehe Tabelle II)

II. Quantitative Bestimmungen bei Patienten mit Lebererkrankungen:

Insgesamt untersuchten wir 97 Patienten mit Lebererkrankungen, die in folgende Gruppen unterschieden werden (Abb.I):

Unter 60 Leberzirrhosen befanden sich 25 Patienten ohne und 24 mit Leberinsuffizienz, 10 Patienten im Präkoma und Koma hepaticum, 10 Patienten hatten eine Leberzirrhose mit portocavaler Anastomose. Die Leberinsuffizienz war gekennzeichnet durch das Auftreten von Ödemen, Aszites und komatösen oder präkomatösen Zuständen. Weiterhin konnten unter den Leberzirrhosen 5 Hämochromatosen histologisch nachgewiesen werden, die wir einer besonderen Gruppe zuteilten. Bei 20 Hepatitisfällen handelte es sich um 14 Patienten mit einer akuten und 6 Patienten mit einer chronischen Hepatitis. Außerdem untersuchten wir 5 Patienten mit Fettleber, 3 Patienten mit Lebermetastasen, 2 Patienten mit Verschlußikterus und einzelne Patienten mit benigner Leberfibrose, portocavaler Anastomose bei normaler Leberfunktion, Cholelithiasis, Ikterus intermittens juvenilis, Bleivergiftung und hepatozellulärer Schädigung nach CCl_4-Vergiftung.

Abb. I


P C A
dystr. Schübe bei LC
LC
nor-
mal
300
mg / 100 ml
200
100
= HÄMOPEXIN
= TRANSFERRIN
= HAPTOGLOBIN

1) Von 40 Leberzirrhosen wurden folgende Mittelwerte errechnet:

Hämopexin: 72 ± 3,3 mg%
Transferrin: 207 ± 7,7 mg%
Haptoglobin: 74 ± 9,6 mg% (Siehe Tab.III)

Diese Befunde bei Leberkranken waren bei statistischer Auswertung von der Gruppe gesunder Blutspender signifikant verschieden ($p < 0{,}001$).

Bei der Einteilung der Leberzirrhosen nach ihrem Schweregrad ergeben sich folgende Serumkonzentrationen:

a) 25 Leberzirrhosen ohne Zeichen der Leberinsuffizienz:

Hämopexin: 83 ± 3,34 mg%
Transferrin: 223 ± 9,13 mg%
Haptoglobin: 107 ± 8,68 mg% (Siehe Tab.III)

Eine signifikante Verminderung der Mittelwerte bei kompensierten Leberzirrhosen von denen gesunder Blutspender konnte nur bei Transferrin ($p < 0{,}001$) und Haptoglobin ($p < 0{,}05$) festgestellt werden.

b) 24 Leberzirrhosen mit Zeichen der Leberinsuffizienz:

Hämopexin: 42 ± 3,98 mg%
Transferrin: 156 ± 9,49 mg%
Haptoglobin: 29 ± 6,89 mg% (Siehe Tab.III u. IV)

Die Konzentration aller drei Serumproteine war deutlich niedriger als bei kompensierten Leberzirrhosen ($p < 0{,}001$).

2) Bei 10 Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis im Präkoma oder Koma hepaticum fanden wir folgende Werte für:

Hämopexin: 28 ± 4,3 mg%
Transferrin: 124 ± 9,3 mg%
Haptoglobin: 36 ±11,9 mg% (Siehe Tab.IV)

In diesem Stadium der Erkrankung sind alle Serumproteine besonders stark erniedrigt und gegenüber den Patienten ohne Zeichen der Leberinsuffizienz signifikant vermindert ($p < 0{,}001$).

3) Zehn Patienten bildeten eine Gruppe mit Leberzirrhosen und gleichzeitigen portocavalen Anastomosen. Hierbei fanden wir für:

Hämopexin: 43 ± 3,8 mg%
Transferrin: 130 ± 7,7 mg%
Haptoglobin: 45 ± 16 mg% (Siehe Tab. V)

Gegenüber den 40 Leberzirrhosen ohne portocavale Anastomosen war die Konzentration aller drei Serumproteine deutlich vermindert. Der Unterschied der Mittelwerte von Hämopexin und Transferrin zwischen diesen beiden Gruppen war signifikant ($p < 0{,}001$).

Wenn man als unterste Normgrenze der Hämopexinkonzentration 80 mg% [96a] und bei der Transferrinkonzentration 200 mg% [101] im Serum annimmt, so kommt man bei der Betrachtung der Einzelwerte zu folgenden Ergebnissen: Sowohl bei den Leberzirrhosen mit portocavalen Anastomosen, als auch bei allen präkomatösen und komatösen Leberkranken waren Hämopexin- und Transferrinwerte signifikant erniedrigt. Bei den übrigen 40 Leberzirrhosen hatten 23 Patienten eine verminderte Hämopexin- und 16 Patienten eine verminderte Transferrinkonzentration im Serum. Die Bestimmung des Haptoglobins ergab bei allen Leberzirrhosen eine starke Streuung der Mittelwerte. Auffallend waren jedoch die vielen Ahaptoglobinämien sowohl bei dekompensierten Leberzirrhosen als auch bei den Leberzirrhosen mit portocavalen Anastomosen. Eine Typendifferenzierung des Haptoglobins wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen, so daß darüber keine Aussagen möglich sind.

4) In die bereits oben erwähnte Gruppe der Leberzirrhosen waren Patienten mit Hämochromatose eingeschlossen. Die 5 Hämochromatosefälle zeigten folgende Mittelwerte der drei Serumproteine:

Hämopexin: 81 mg%
Transferrin: 181 mg%
Haptoglobin: 111 mg% (Siehe Tab. III)

Während der Hämopexinwert im untersten Normbereich liegt, wurde der Mittelwert des Transferrins erniedrigt gefunden. Auch der Haptoglobinwert lag im Normbereich, der von 10 mg% bis 220 mg% reicht [96a].

5) Bei 20 Hepatitisfällen wurden folgende Ergebnisse erhal=ten:

	Hepatisis (20)	akute Hepa=titis (14)	chron. Hepa=titis (6)	
Hämopexin	87 ± 4,3	85 ± 5,4	94 ± 7,23	mg%
Transferrin	232 ± 9,7	236 ± 12,9	221 ± 10,13	mg%
Haptoglobin	138 ± 17,4	148 ± 23	115 ± 20	mg%

(siehe Tabelle VI)

In dieser Gruppe fanden sich 14 Patienten mit akuter und 6 Pa=tienten mit chronischer Hepatitis. Ein signifikanter Unter=schied der Mittelwerte beider Gruppen bestand nicht. Auch fand sich nur eine signifikante Verminderung der Mittelwerte aller Hepatitisfälle zu Gesunden bei Transferrin ($p < 0{,}001$).

6) Fünf Patienten mit Fettleber zeigten unauffällige Werte:

Hämopexin: 103 mg%
Transferrin: 198 mg%
Haptoglobin: 202 mg% (Siehe Tabelle VII)

Erwähnenswert scheint der verminderte Transferrinmittelwert zu sein.

7) Bei den drei Patienten mit multiplen Lebermetastasen fie=len die erniedrigten Mittelwerte für Transferrin 185 mg% und Hämopexin 66 mg% auf.

8) Bei sämtlichen anderen Krankheitsbildern wie Verschlußik=terus, PCA mit normaler Leberfunktion, benigne Leberfibrose, Cholelithiasis, Bleivergiftung und Leberzellschädigung nach CCl_4-Vergiftung waren die Werte für Transferrin und Hämopexin unauffällig, während die Haptoglobinkonzentrationen im Serum bei den Krankheitsbildern erhöht waren, bei denen entzündli=che Prozesse im Vordergrund standen.

III. Vergleich der immunchemischen und chemischen Bestimmungen von Transferrin, Hämopexin und Haptoglobin sowie anderen zur Aufklärung von Leberfunktionsstörungen bestimmten Laborwerten.

1) Die immunologische Bestimmung des Transferrins steht in guter Übereinstimmung mit der chemischen Methode (siehe Abb. II und III).

a) Bei einem Kollektiv von 12 Gesunden ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen EBK und Transferrin ($p < 0{,}001$).

n = 12	Transferrin	Eisenbindungs= kapazität
Mittelwerte	283 ± 12,1	320 ± 13,3
Korrelationskoeffizient	r = 0,79	

b) Außerdem fanden wir einen signifikanten Korrelations= koeffizienten bei 40 Patienten mit Lebererkrankungen ($p < 0{,}001$).

n = 40	Transferrin	Eisenbindungs= kapazität
Mittelwerte	212 ± 8,7	283 ± 12
Korrelationskoeffizient	r = 0,94	

c) Der Mittelwert der Korrelationsfaktoren zwischen Trans= ferrin und der Eisenbindungskapazität betrug bei 12 Gesunden 0,88 und bei 40 Leberzirrhosen 0,73. Zwischen den Mittelwer= ten beider Kollektive bestand kein signifikanter Unterschied.

2) Bei chronischen Leberkrankheiten ist der Prothrombinkom= plex häufig stark verändert, da die Synthese in der Leber erfolgt. Der Quickwert wurde bei 51 Patienten bestimmt. Da= bei ergab sich eine signifikante Korrelation sowohl zwischen Transferrin und dem Quickwert ($r = 0{,}64$) (siehe Abb. IV) als auch zwischen Hämopexin und dem Quickwert ($r = 0{,}62$) (siehe Abb. V). Beide Korrelationskoeffizienten waren signifikant ($p < 0{,}001$).

Beziehung zwischen TRANSFERRIN u. EBK bei LEBERkranken

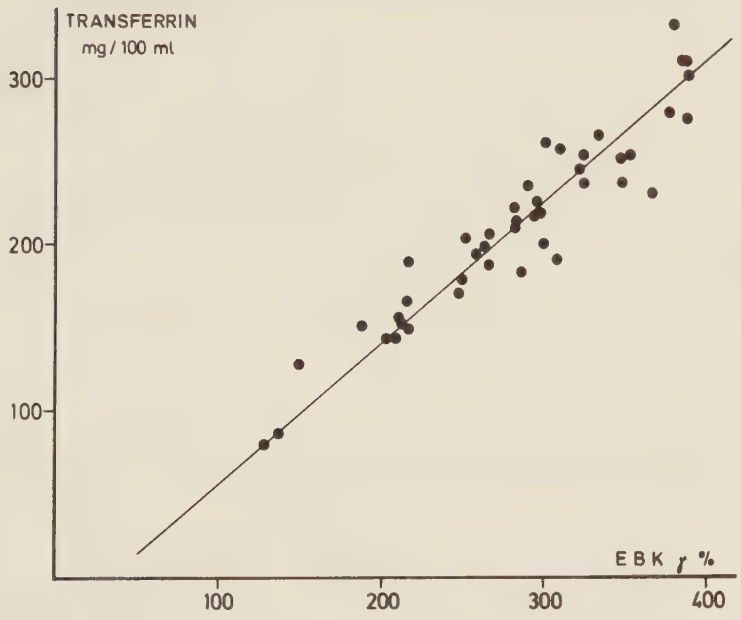


Abb. 2

Beziehung zwischen TRANSFERRIN u. EBK

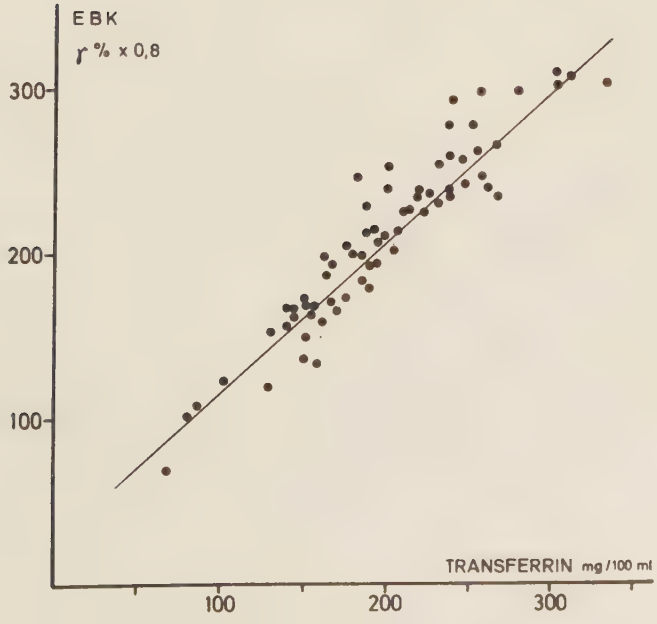


Abb. 3

Beziehung zwischen QUICK und TRANSFERRIN bei LEBERkranken

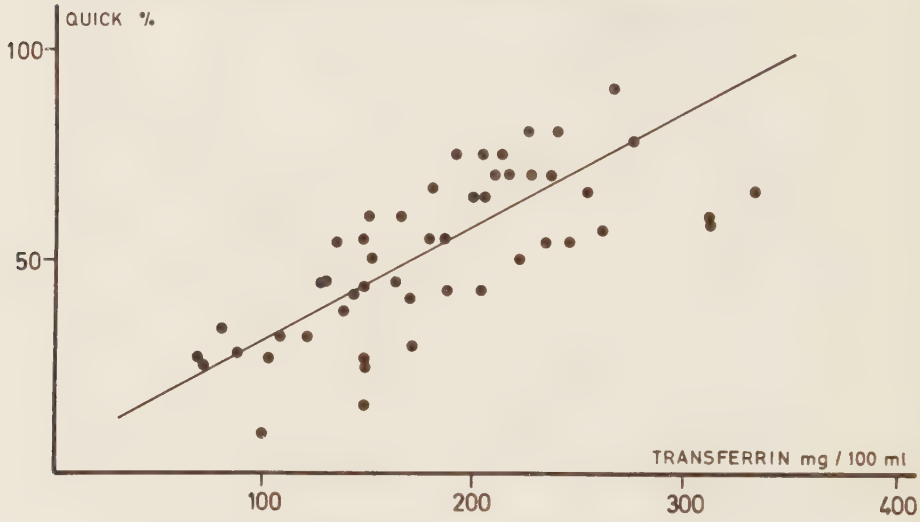


Abb. 4

Beziehung zwischen QUICK u. HÄMOPEXIN bei LEBERkranken

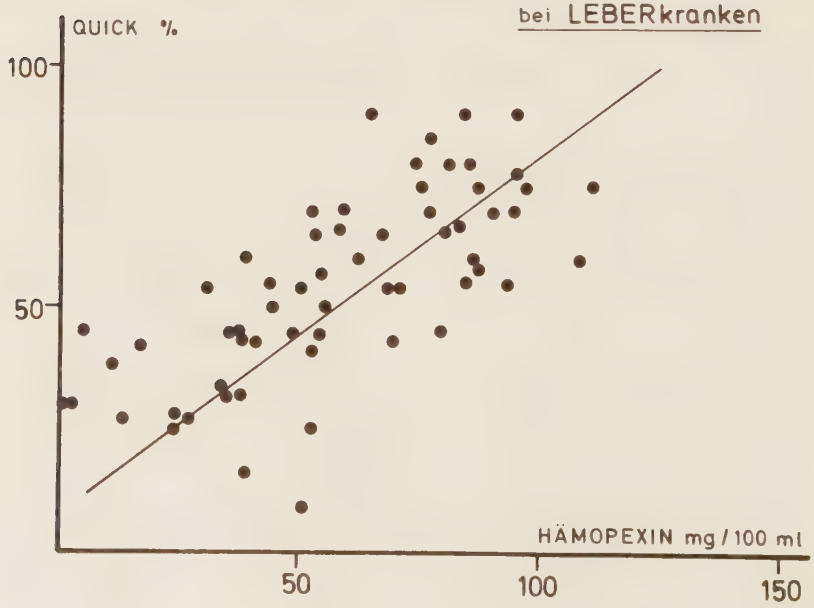


Abb. 5

3) Als Maßstab für die Schädigung des Leberparenchyms wurden die SGOT-Werte herangezogen. Bei 69 Patienten ergab sich keine Beziehung zwischen Transferrin und Hämopexin.

4) Eine geringgradige negative Korrelation bestand hingegen bei 69 Patienten zwischen Transferrin und der alkalischen Phosphatase ($r = -0,32$) und zwischen Hämopexin und der alkalischen Phosphatase ($r = -0,23$). Beide Werte waren signifikant ($p < 0,05$).

5) Eine sichere Korrelation zwischen Bilirubin und Hämopexin bestand nicht.

6) Bei allen Lebererkrankungen lassen sich durch die Elektrophorese der Serumeiweiße große quantitative Veränderungen nachweisen. Albumin und andere Serumproteine wie Hämopexin und Transferrin werden in der Leber gebildet; daher lag es nahe, sie miteinander zu vergleichen.

a) Bei einer diffusen Leberschädigung kommt es häufig zu einer Abnahme der Albuminsynthese. In der Elektrophorese läßt sich eine entsprechende Verminderung der Albumine nachweisen.

Bei 68 Patienten waren die Mittelwerte von Albumin (3,5 g%) und Transferrin (209 mg/100 ml) im untersten Normbereich, während der Hämopexinwert mit 72 mg/100 ml unter Normgrenze lag. Der Korrelationskoeffizient zwischen Transferrin und Albumin betrug $r = 0,47$ (siehe Abb. VI) und zwischen Hämopexin und Albumin $r = 0,35$ (siehe Abb. VII). Beide Werte waren signifikant ($p < 0,001$).

b) Umgekehrt wie die Albumine verhalten sich bei Lebererkrankungen die γ-Globuline, die sehr wahrscheinlich extrahepatischen Ursprungs sind.

Bei 63 Patienten fand sich auch ein deutlich erhöhter Mittelwert (2,12 g%). Ein negativer Korrelationskoeffizient bestand zwischen Hämopexin und γ-Globulin ($r = -0,40$; $p < 0,001$).

Sowohl Transferrin als auch Hämopexin wandern mit den β-Globulinen in der Serumelektrophorese. Der Korrelationskoeffizient zwischen Transferrin und β-Globulin ($r = 0,59$)

Beziehung zwischen TRANSFERRIN u. ALBUMIN

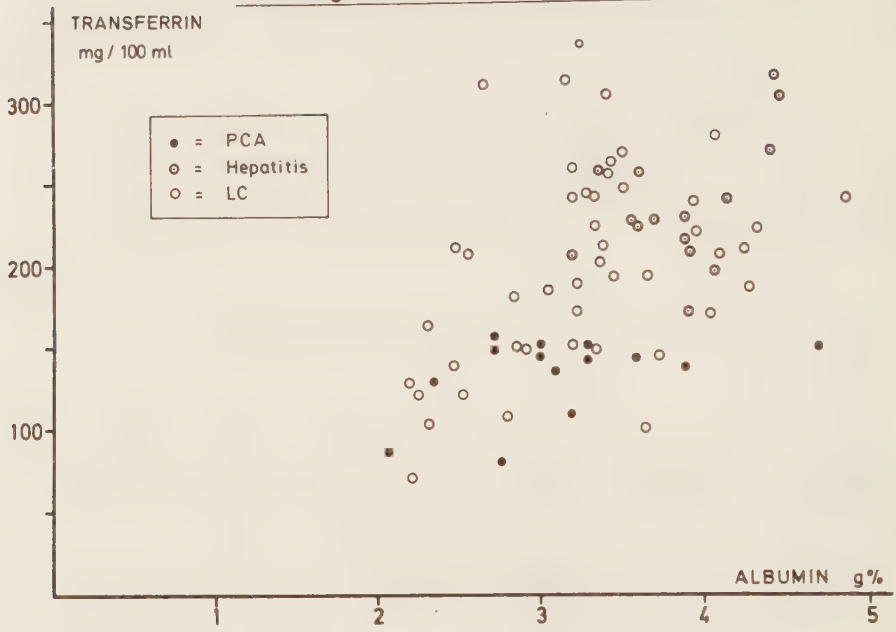


Abb. 6

Beziehung zwischen HÄMOPEXIN und ALBUMIN bei LEBERcirrhose

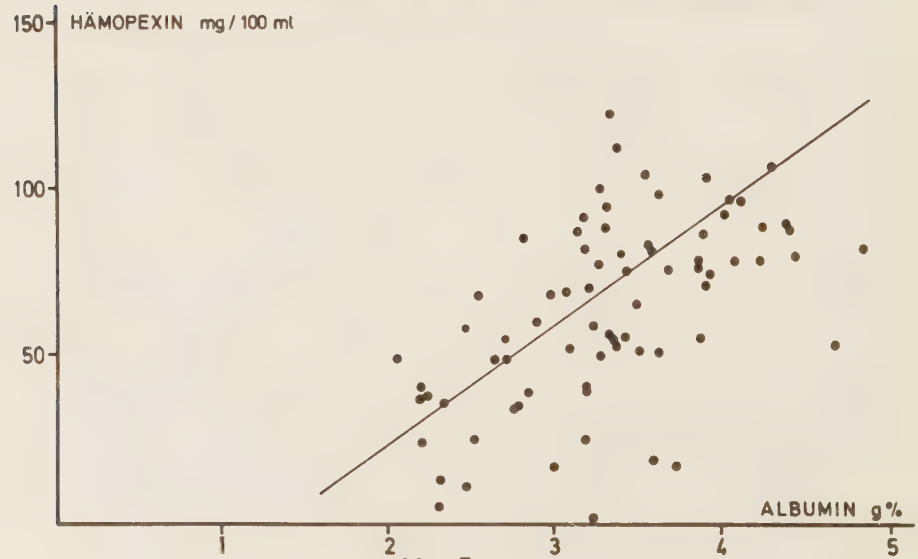


Abb. 7

(siehe Abb, VIII) war höher als zwischen Hämopexin und β-Globulin (r = 0,54) (siehe Abb. IX). Beide Werte waren signifikant ($p < 0,001$).

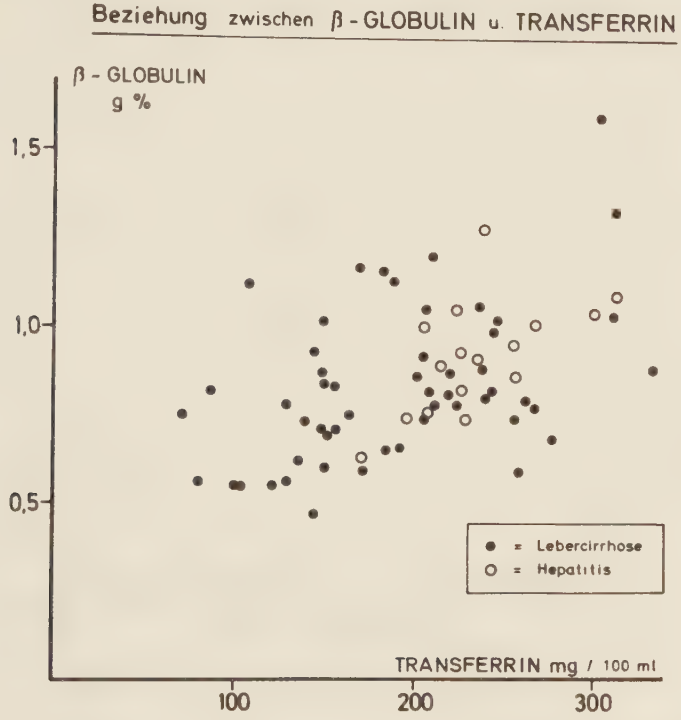


Abb. 8

d) Zwischen den übrigen Serumfraktionen und den beiden Serumproteinen konnte kaum eine rechnerische Beziehung ermittelt werden. Auffällig war höchstens der Korrelationskoeffizient zwischen α_2-Globulin und Hämopexin (r = 0,52), während die Beziehung zu Transferrin (r = 0,36) geringer war. Beide Werte waren wiederum signifikant.

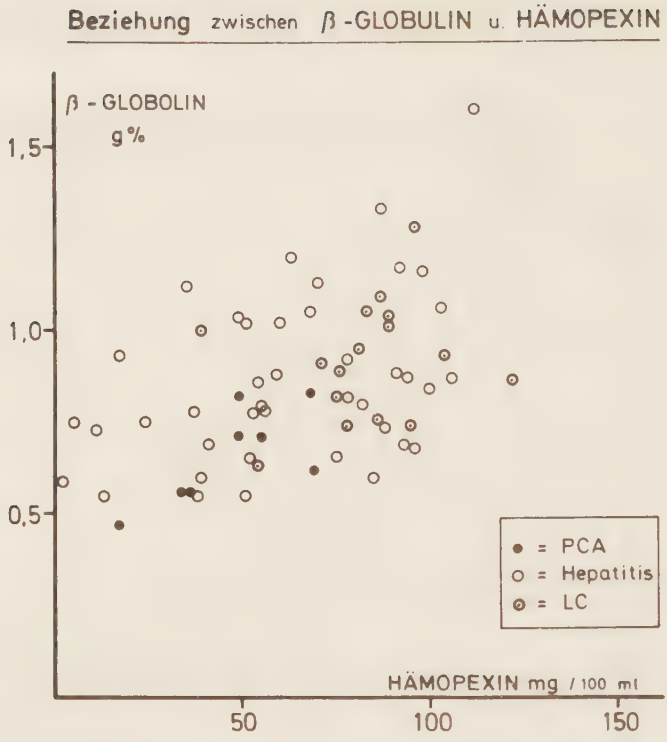


Abb. 9

7) Bei 42 Patienten wurde die Takatareaktion mit Hämopexin und Transferrin verglichen. Ein signifikanter Korrelations= koeffizient bestand sowohl mit Hämopexin (r = 0,60) (siehe Abb. X) als auch mit Transferrin (r = 0,37) (siehe Abb. XI).

8) Obwohl Hämopexin und Transferrin eine recht gute Übereinstimmung in ihrer Beziehung zum Leberfunktionstest (Quick) zeigten, konnten wir keine gemeinsame Korrelation bei allen Kranken mit Leberzirrhose und Hepatitis feststellen. Ließen wir dagegen bei der Berechnung die Fälle von Hepatitis und der Leberzirrhosen im Koma, Präkoma und mit portocavaler Anastomose unberücksichtigt, so ergab sich ein Korrelations=

Beziehung zwischen TAKATA und HÄMOPEXIN bei LEBERkranken

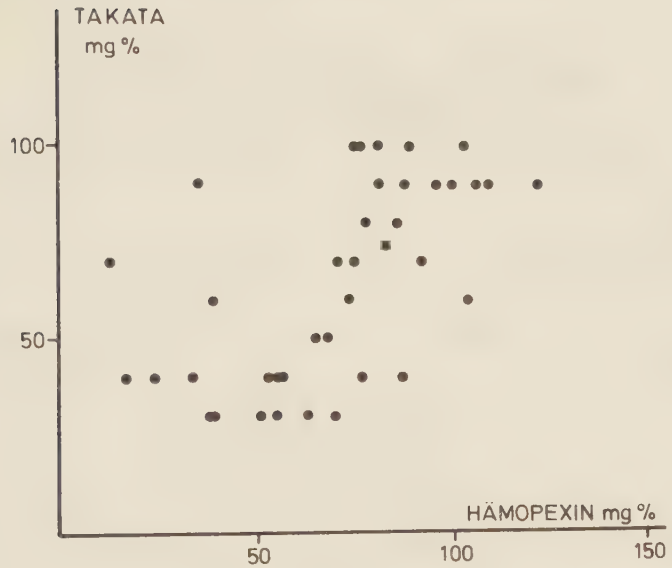


Abb. 10

Beziehung zwischen TAKATA und TRANSFERRIN bei LEBERkranken

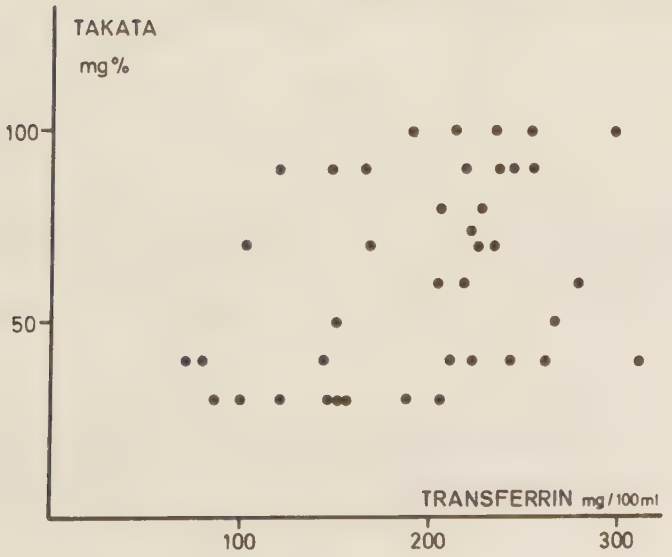


Abb. 11

koeffizient bei 40 Leberzirrhosen zwischen beiden Serumpro= teinen von r = 0,45. Dieser Wert war signifikant ($p < 0{,}001$) (siehe Abb. XII).

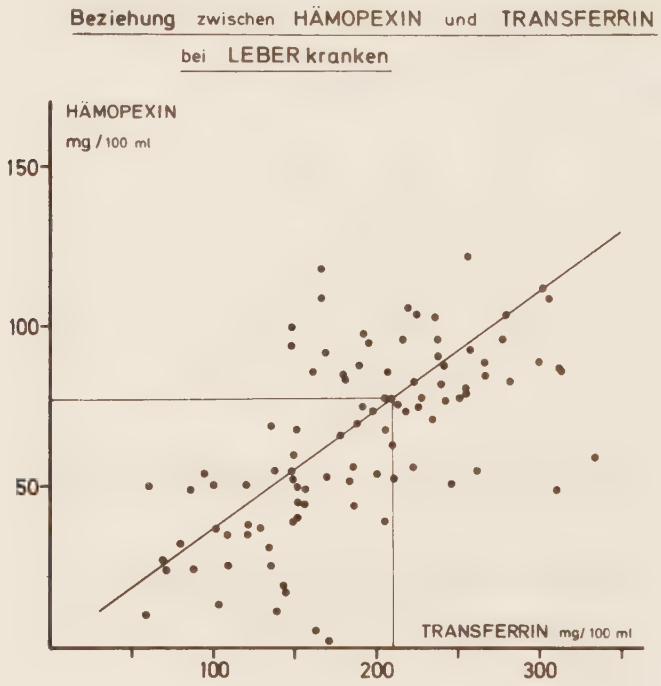


Abb.12

9) Wurden die Serumkonzentrationen von Haptoglobin und Trans= ferrin als auch von Haptoglobin und Hämopexin verglichen, dann verhielten sie sich bei Lebererkrankungen völlig unab= hängig voneinander. Auffallend war aber, daß Ahaptoglobin= ämie immer mit einer Verminderung der Hämopexinwerte verbun= den war.

Sämtliche anderen in der Tabelle aufgeführten Werte, wie Bromsulphothaleintest, Ammoniakbestimmung im Serum, Blutbild usw. blieben unberücksichtigt, weil entweder keine Beziehung zu erkennen war oder zu wenig Werte für eine Korrelations= rechnung vorhanden waren.

IV. Quantitative Bestimmungen bei Pat. mit Colitis ulcerosa

Wir fanden bei 16 Patienten folgende Mittelwerte der drei Serumproteine:

Hämopexin: 97 ± 4,9 mg%
Transferrin: 265 ± 14,3 mg%
Haptoglobin: 146 ± 22,2 mg% (siehe Tab.VIII)

Sämtliche Mittelwerte lagen im Normbereich.

V. Quantitative Bestimmungen bei Pat. mit Nephrotischem Syndrom

Es handelt sich um 2 Patienten, die folgende Mittelwerte im Serum zeigten:

Hämopexin: 70 mg%
Transferrin: 90 mg%
Haptoglobin: 367 mg% (siehe Tabelle VIII)

Die Hämopexin- und besonders die Transferrinkonzentrationen im Serum waren vermindert, während Haptoglobin extrem erhöht gefunden wurde.

VI. Quantitative Bestimmungen bei hämatologischen Erkrankungen

Auffallende Veränderungen in der Konzentration aller drei Serumproteine konnten wir bei hämatologischen Erkrankungen feststellen (siehe Abb. XIII und Tab. IX - XI).

1) Wir fanden bei 4 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie folgende Mittelwerte:

Hämopexin: 121 mg%
Transferrin: 132 mg%
Haptoglobin: 326 mg%

Die Mittelwerte von Hämopexin und Haptoglobin waren bei diesen Fällen erhöht, während die Transferrinkonzentrationen vermindert waren.

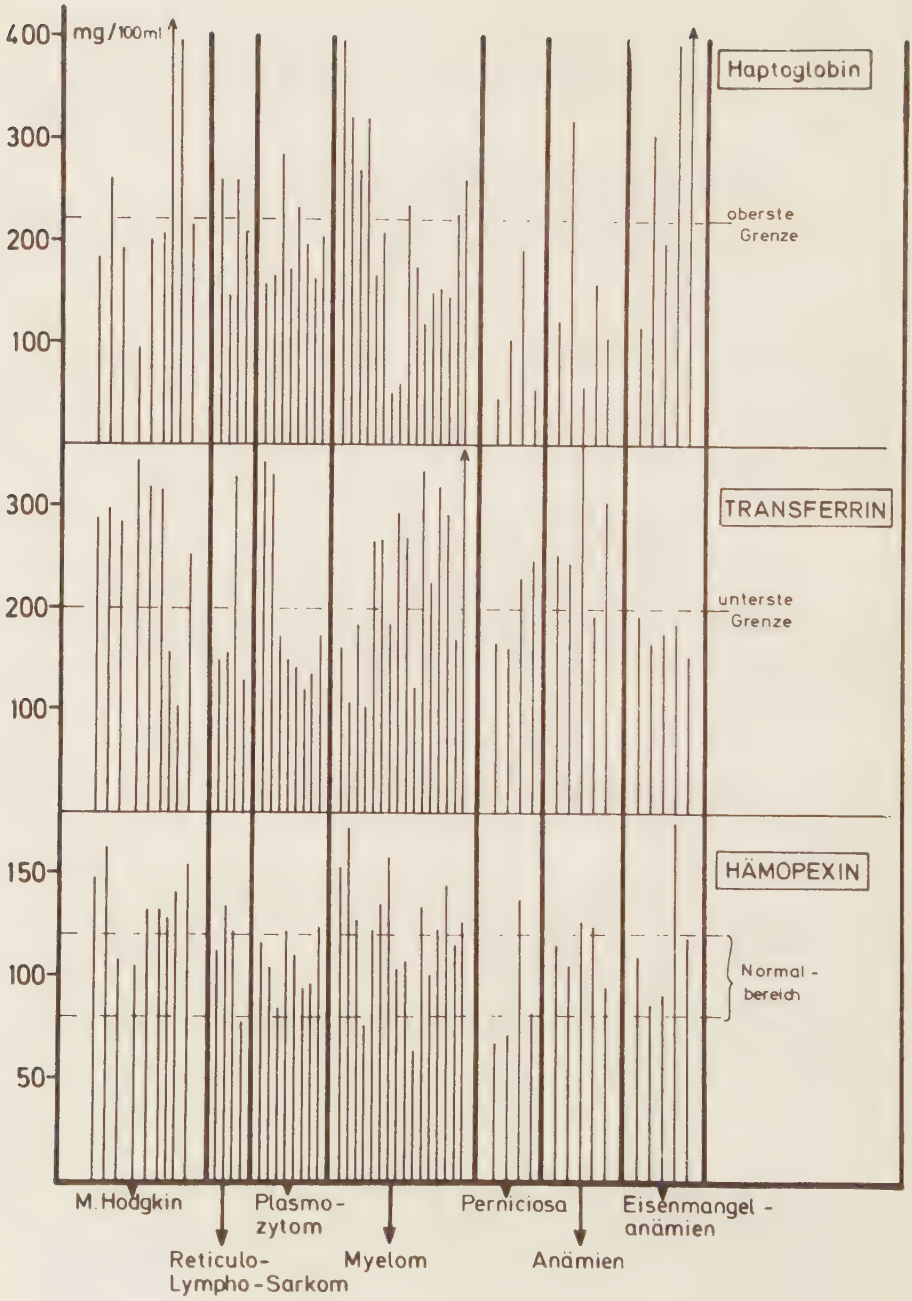

400
300
200
100
mg/100ml
Haptoglobin
oberste Grenze
300
200
100
TRANSFERRIN
unterste Grenze
150
100
50
HÄMOPEXIN
Normal - bereich
M. Hodgkin
Reticulo- Lympho-Sarkom
Plasmo- zytom
Myelom
Perniciosa
Anämien
Eisenmangel - anämien

Abb. 12

2) Im Gegensatz hierzu ergaben sich bei 12 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie folgende Mittelwerte:

Hämopexin: 119 ± 7,1 mg%
Transferrin: 261 ±20,6 mg%
Haptoglobin: 162 ±18,7 mg%

Sämtliche Mittelwerte befanden sich im Normbereich. Es fällt aber auch bei dieser Erkrankung auf, daß 7 Patienten erhöhte Hämopexinkonzentrationen, 3 Pat. erhöhte Haptoglobinkonzentrationen und 3 Pat. verminderte Transferrinkonzentrationen im Serum aufwiesen. In beiden Gruppen befand sich jeweils ein Patient mit erniedrigten Hämopexinwerten. Hier war jedoch zusätzlich eine bakterielle Infektion in Form einer Pyelonephiritis nachweisbar.

Eine Beziehung zwischen der Höhe der Leukozyten und der Höhe der Konzentrationen aller drei Serumproteine konnte nicht festgestellt werden.

3) Bei den 6 Patienten mit multiplem Myelom konnten wir folgende Verhältnisse nachweisen:

Hämopexin: 105 ± 6,6 mg%
Transferrin: 154 ± 9,2 mg%
Haptoglobin: 209 ± 18,4 mg%

Es bestand eine signifikante Erhöhung der Serumkonzentrationen von Hämopexin ($p = 0,01$) und von Haptoglobin ($p = 0,001$) zu den 30 gesunden Blutspendern, während Transferrin signifikant erniedrigt war ($p < 0,001$).

Bei 2 Fällen von solitärem Myelom lag der Hämopexinmittelwert mit 110 mg% im oberen Normbereich, doch waren Transferrin (338 mg%) nicht erniedrigt und Haptoglobin (164 mg%) nicht erhöht.

4) Die in ihrem Krankheitsbild sehr ähnlichen Lymphosarkome (2) und Retikulosarkome (2) zeigten ähnliche Veränderungen der drei Serumproteine:

Hämopexin: 112 mg%
Transferrin: 191 mg%
Haptoglobin: 214 mg%

Somit war nur der Transferrinwert herabgesetzt, die Hämopexin und Haptoglobinwerte lagen im Oberen Normbereich.

5) Ebenso lag eine signifikante Vermehrung von Hämopexin 135 $\pm$ 6,5 mg% ($p < 0{,}001$) und Haptoglobin 236 $\pm$ 38 mg% ($p = 0{,}01$) im Serum von 9 Patienten mit einer Lymphogranulomatose vor. Die Transferrinkonzentration bei diesen Patienten war normal (265 $\pm$ 26,2 mg%).

6) Einige charakteristische Daten seien noch von den Anämien genannt:

Eine Erhöhung der Hämopexinwerte verzeichneten wir bei 3 Eisenmangelanämien M.W. = 123 mg%, bei 2 hämolytischen Anämien M.W. = 126 mg% und bei 2 Patienten mit Polyzythämie M.W. = 126 mg%. Die Transferrinwerte waren bei zwei Infektanämien M.W. = 184 mg% herabgesetzt.

VII. Diskussion

Die Ergebnisse der immunologischen Bestimmungen von Transferrin, Hämopexin und Haptoglobin weisen charakteristische Veränderungen der Serumkonzentrationen bei Lebererkrankungen auf, die zur Beurteilung von Leberfunktionsstörungen und anderer pathologischer Prozesse herangezogen werden können.

Dabei zeigte es sich, daß die Hämopexinkonzentrationen im Serum mit der Schwere der Lebererkrankungen abnehmen. Auffällig sind auch die Beziehungen zu anderen Laborwerten, von denen die signifikanten Korrelationskoeffizienten zu den Quickwerten bei 51 Leberpatienten ($r = 0{,}62$), zur Takatareaktion ($r = 0{,}60$) bei 40 Lebererkrankten, zu β-Globulin ($r = 0{,}54$), zu α_2-Globulin ($r = 0{,}52$) und zu γ-Globulin ($r = 0{,}40$) bei 63 Patienten sowie zu Albumin ($r = 0{,}35$) bei 68 Patienten genannt seien. Die Korrelation zu Albumin war bei 49 Leberzirrhosen deutlicher ausgeprägt ($r = 0{,}53$).

Somit fand sich eine Beziehung zwischen der Leberfunktion und der Hämopexinkonzentration im Serum, was mit der Annahme der Bildung von Hämopexin in der Leber gut übereinstimmt.

Es fand sich weiterhin eine Korrelation zwischen Transferrin und Hämopexin bei 40 Leberzirrhosen ($r = 0{,}45$), während bei den übrigen Fällen von akuter und chronischer Hepatitis, portocavaler Anastomose und bei Patienten mit Leberkoma diese Beziehungen fehlten. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß das für die Berechnung verwandte Untersuchungsmaterial relativ gering war. Auch zwischen den Haptoglobinkonzentrationen einerseits und den Hämopexin- und Transferrinkonzentrationen im Serum Leberkranker andererseits konnte keine signifikante Korrelation bei Lebererkrankungen ermittelt werden.

Da Hämopexin als Glykoprotein eine bedeutende biologische Aktivität hat, müssen wir seine Funktion als Hämin oder andere Protoporphyrine bindendes Protein [63] berücksichtigen, um daraus Rückschlüsse auf die niedrige Serumkonzentration bei Lebererkrankungen ziehen zu können. Sowohl bei akuten dystrophischen Schüben als auch bei Leberzirrhosen werden hämolyti-

sche Prozesse gefunden [22]. Bei allen Leberpatienten könnten die schubweisen Schwankungen des Haptoglobins statt als Zeichen einer Synthesestörung im Sinne einer bestehenden Hämolyse gedeutet werden [2].

Es ist weiterhin bekannt, daß auch Hämopexin bei Hämolysezuständen erniedrigte Serumkonzentrationen aufweisen kann [63]. Sehr wahrscheinlich wird dieser Komplex von Hämopexin mit Häm oder verwandten Protoporphyrinen sehr schnell aus dem Blutkreislauf eliminiert. Es liegen noch keine Informationen vor, ob Hämopexin vermehrt katabolisiert wird, dem die Leber als Synthesestätte nicht nachkommen kann.

Aus unseren Tabellenwerten ist aber klar ersichtlich, daß alle Patienten mit Hypo- oder Ahaptoglobinämien auch im Serum erniedrigte Hämopexinkonzentrationen hatten, während umgekehrt Lebererkrankte mit nur mäßig verminderten Hämopexinkonzentrationen teilweise völlig normale Haptoglobinkonzentrationen im Serum aufwiesen. Wir vermuten daher, daß bei Hypo- und Ahaptoglobinämien zusätzlich hämolytische Prozesse eine Rolle spielen, während eine Hämopexinverminderung bei normaler Haptoglobinkonzentration möglicherweise Ausdruck einer gestörten Leberfunktion ist.

In dieser Arbeit wurde nicht die Hämopexin- und Transferrinkonzentration im Aszites von Patienten mit Lebererkrankungen untersucht [34]. Bei 7 Patienten mit erniedrigten Werten beider Serumproteine war klinisch kein Aszites nachweisbar.

Aus mehreren Untersuchungen geht hervor, daß es sehr wahrscheinlich zu keinem enteralen Eiweißverlust bei portaler Hypertension bzw. bei Leberzirrhose kommt [18]. Es muß also vorläufig offen bleiben, ob eine Synthesestörung oder ein vermehrter Katabolismus für die niedrige Hämopexinkonzentration bei schweren Leberfunktionsstörungen verantwortlich ist. Möglicherweise spielen beide Mechanismen eine Rolle, doch erscheint eine Synthesestörung am wahrscheinlichsten.

SCHULTZE et al. [90] zeigten, daß das Transferrin in den Leberzellen synthetisiert wird. Welchen Einfluß hat eine Leberschädigung auf die Transferrinkonzentration im Serum? Seit den Untersuchungen von SCHMIDT [87] und STROHMEYER [98] ist

bekannt, daß viele Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Zeichen der Leberinsuffizienz eine erniedrigte Eisenbindungskapazität aufweisen. BAMBACH [9] konnte nachweisen, daß eine gute Beziehung zwischen der chemisch ermittelten Eisenbindungskapazität und der immunologisch festgestellten Transferrinkonzentration im Serum gesunder Blutspender besteht. Doch lagen die immunologisch bestimmten Werte bedeutend höher als die durch die indirekte chemische Methode ermittelten Konzentrationen. Wir verglichen die Eisenbindungskapazität und Transferrin im Serum gesunder Blutspender und bei Patienten mit Lebererkrankungen. Statt der eindimensionalen Immundiffusion nach OUDIN benutzten wir die radiale Immundiffusion nach MANCINI und Mitarbeitern [58]. Wir konnten ebenfalls bei beiden Kollektiven eine konstante Korrelation zwischen den Methoden feststellen ($r = 0,79$ und $r = 0,94$).

Der Mittelwert der Korrelationsfaktoren zwischen Transferrin und der Eisenbindungskapazität betrug bei 12 Gesunden 0,88, bei 40 Leberpatienten 0,73. Zwischen den Mittelwerten von 0,88 bei Gesunden und 0,73 bei Leberpatienten bestand kein signifikanter Unterschied. Da bei der immunologischen Methode das Transferrin selber bestimmt wird, bei der chemischen Methode aber die Funktion des Transferrins in Bezug auf seine Eisenbindungskapazität erfaßt wird, wird durch dieses Ergebnis die Ansicht mehrerer Autoren bestätigt, daß sich die Funktion des Transferrins bei einer Leberfunktionsstörung nicht ändert. Somit geben die ermittelten Werte der Eisenbindungskapazität indirekt die Transferrinkonzentration im Serum von Gesunden und Leberkranken wieder.

Weiterhin konnten wir keine Korrelation zwischen den Serumeisenwerten und den immunologisch ermittelten Transferrinwerten feststellen.

Bei der klinischen Einteilung der Lebererkrankungen in 25 kompensierte, 24 dekompensierte Leberzirrhosen, 10 Leberzirrhosen mit portocavalen Anastomosen, 20 Hepatitisfällen, 5 Fällen mit Fettleber und anderen Krankheitsbildern konnten teilweise signifikante Unterschiede der Mittelwerte zu denen Gesunder und auch einzelner Gruppen untereinander festgestellt

werden. Die niedrigsten Transferrinkonzentrationen fanden wir bei chronischen Leberkranken in komatösen und präkomatösen Zuständen.

Obwohl eine portocavale Anastomose bei normaler Leberfunktion keinen Einfluß auf den Transferrinspiegel im Serum hatte, wie wir in einem Fall nachweisen konnten, so kommt es doch im Anschluß an eine solche Operation häufig zu einer vorübergehenden oder dauernden Verschlechterung der Leberfunktion.

Bei einem Patienten bestimmten wir alle drei Serumproteine einige Tage vor der Operation und etwa zwei Monate nach der Operation und konnten einen deutlichen Konzentrationsabfall bei Hämopexin und Transferrin feststellen, der mit dem Albumin parallel ging. Auch die übrigen Transferrinwerte von Patienten mit einem Shunt zeigten im Vergleich zu den Leberzirrhosen ohne portocavale Anastomosen einen signifikanten Unterschied.

Für die Beurteilung der Leberfunktion verwandten wir den Quicktest, mit dem außer Prothrombin noch die Faktoren V, VII und X erfaßt werden. Diese werden ausnahmslos in der Leber gebildet [80]. Das Prothrombin ist ein Glykoprotein, das im elektrischen Feld in der Fraktion der α_1-Globuline wandert. An der Halbwertszeit von Prothrombin läßt sich errechnen, daß die Gesamtmenge täglich einmal umgesetzt wird. Diese hohe Umsatzgeschwindigkeit bedingt, daß das Prothrombin in der Leber schnell resynthetisiert werden muß, um eine konstante Konzentration im Serum aufrecht zu erhalten. Bei einer Synthesestörung infolge Leberschädigung kommt es deshalb leicht zu einem Prothrombinmangel im Serum. So ist nach Ausschluß eines Vit.-K-Mangels der Quicktest ein guter Indikator für die Leberzellfunktion [80a]. Dagegen sind die Halbwertszeiten von Transferrin mit etwa 8,5 Tagen, Haptoglobin mit 3,5 bis 4 Tagen erheblich länger. Die Umsatzgeschwindigkeit von Hämopexin ist noch nicht bekannt. Es bestand aber eine Korrelation zwischen den Quickwerten einerseits und dem Transferrin und Hämopexin andererseits. Vermutlich ist das Ergebnis auf die bei chronischen Lebererkrankungen über einen bereits längeren Zeitraum eingeschränkte Synthese dieser Proteine zu beziehen. Es ist anzunehmen, daß bei akuten Leberschäden eine Korrelation zwi-

schen Quick und den beiden Serumproteinen vermißt wird. So scheinen die Konzentrationen beider Serumproteine recht gute Indikatoren für eine chronische Störung der Leberfunktion darzustellen.

Beim Vergleich von Quickwert mit der Haptoglobinkonzentration im Serum von Lebererkrankten zeigte sich eine so starke Streuung der Werte, daß auf eine Berechnung der Korrelation verzichtet wurde. Für die fehlende Korrelation zwischen dem Prothrombinkomplex und Haptoglobin ergeben sich mehrere Möglichkeiten:

1) Bei unseren Untersuchungen wurden keine Typendifferenzierungen vorgenommen. Durch das verwandte Antiserum, das Antikörper gegen beide Haptoglobintypen aufwies, ist in der MANCINI-Methode mit einer größeren Streuung der Werte zu rechnen als bei Verwendung monovalenter Antiseren.
2) Es ist bisher nicht erwiesen, ob die Haptoglobinsynthese ausschließlich in der Leber erfolgt.
3) Der Haptoglobinspiegel wird außerdem bei unspezifischen proliferativen Vorgängen des Gewebes wie bei chronischen Infektionen und Gewebszerstörungen verändert gefunden.

Bei chronischen Lebererkrankungen und besonders bei Leberzirrhosen ist eine Dysproteinämie bekannt. Als charakteristische Veränderungen gelten vor allem eine Vermehrung der γ-Globuline mit gleichzeitiger Hypalbuminämie.

Die Vermehrung der γ-Globuline wird auf eine erhöhte Produktion in den Plasmazellen des Knochenmarks und des lymphatischen Systems zurückgeführt [87]. Die Leber ist dagegen unter normalen Bedingungen nicht an einer γ-Globulinsynthese beteiligt. Trotz der bei chronischen Lebererkrankungen zu beobachtenden plasmazellulären Infiltration ist auch hier die intrahepatische γ-Globulinsynthese als unbedeutend anzusehen [99]. Die Hypergammaglobulinämie ist in ihrer Ursache bis heute unbekannt; es werden autoimmunologische Prozesse diskutiert [24]. Bei einem Vergleich zwischen den drei Serumproteinen und der γ-Globulinfraktion müssen wir berücksichtigen, daß eine Abgrenzung zwischen β- und γ-Globulinen in der Papierelektrophorese oft nicht möglich ist, da einzelne Immun-

globuline in beiden Serumfraktionen wandern und bei einer Zu=nahme eine objektive Differenzierung zwischen β- und γ-Globu=linen nicht zulassen.

Zwischen dem Hämopexin und γ-Globulin bestand eine negative Korrelation (r =-0,40). Ein ähnliches Verhalten zeigte die Be=ziehung von Hämopexin zur Takatareaktion (r = 0,60), die bei einer Vermehrung der γ-Globuline pathologisch ausfällt. Die Ursache dieser negativen Korrelation ist vermutlich darin zu sehen, daß besonders eine Einschränkung der Proteinsynthese in der Leber bei entzündlich-nekrotischen Schüben der Leber=erkrankung gefunden wird, die mit einer γ-Globulinerhöhung einhergeht. Es ist dann jedoch unklar, warum diese Korrelation nicht zwischen Transferrin einerseits und γ-Globulin sowie der Takatareaktion andererseits bestand.

Die Hypalbuminämie ist Ausdruck einer verminderten Albumin=synthese bei chronischen Lebererkrankungen.

Obwohl Transferrin und Albumin in demselben Organ syntheti=siert werden, müssen wir bei einem Vergleich die unterschied=lichen Umsatzgeschwindkgkeiten und die verschiedenen Funktio=nen berücksichtigen. Der ganze austauschbare Körperbestand an Transferrin und Albumin ist gleichmäßig über die extra- und intravasculären Räume verteilt und wechselt bei beiden sehr schnell. Normalerweise scheint aber Transferrin etwas schnel=ler als Albumin umgesetzt zu werden [89]. Der Albuminabbau soll mit zunehmender Schwere einer Lebererkrankung geringer werden, woraus ein langsamerer Umsatz resultiert [19]. Über die Abbaugeschwindigkeit von Transferrin bei Lebererkrankun=gen besteht bis jetzt noch keine Klarheit. Eine durchschnitt=lich verminderte Konzentration von Albumin und Transferrin war bei schweren Leberfunktionsstörungen nachzuweisen. Es be=stand zwischen beiden Proteinen eine signifikante Korrelation (r = 0,47).

Die Zunahme der Serumaktivität der Glutaminsäure-Oxal=essigsäure-Transaminase (SGOT) und der alkalischen Phosphatase geht mit einer Abnahme der Enzymaktivität in der Zelle einher [36]. Dabei muß ein Anstieg der Serumenzyme nicht notwendiger=weise Ausdruck einer Zellnekrose sein; auch reversible Per=

meabilitätsstörungen der Membranen genügen, um die Enzyme aus der Zelle austreten zu lassen. Trotzdem ist der Anstieg oft das erste Symptom einer Leberschädigung, die einer Eiweißsynthesestörung vorausgehen kann. Daher besteht auch oft keine Beziehung zwischen der Erhöhung der Enzyme im Serum Leberkranker und den in der Leber synthetisierten Serumproteinen. Bei einem Vergleich zwischen Transferrin und Hämopexin einerseits und der alkalischen Phosphatase und SGOT andererseits war daher auch keine Korrelation anzunehmen und nachzuweisen.

Bei einem Vergleich zwischen Transferrin und Haptoglobin fiel auf, daß die meisten Patienten mit Ahaptoglobinämie oder Hypohaptoglobinämie niedrige Transferrinkonzentrationen aufwiesen. Durch die Untersuchungen von CROMWELL [16] ist bekannt, daß der Transferrinkatabolismus bei Hämolyse und bei verstärkter Erythropoese erhöht ist. Es muß daher bei chronischen Lebererkrankungen, die mit hämolytischen Prozessen einhergehen, eine zusätzliche Beeinflussung von Transferrin angenommen werden. Obwohl das Transferrin in den verschiedenen Stadien der Lebererkrankungen unterschiedliche Konzentrationen im Serum aufweist, ist damit immer noch nicht entschieden, ob die niedrigen Transferrinkonzentrationen dem anabolen oder katabolen Stoffwechsel zuzuschreiben sind. Eine verminderte Syntheseleistung für Transferrin liegt sicherlich bei schweren Leberfunktionsstörungen vor [31d], doch wird das in vielen Fällen nicht der einzige Grund für einen Konzentrationsabfall im Serum sein.

Die Colitis ulcerosa ist eine nichtinfektiöse, geschwürigeitrige Dickdarmentzündung, die mit hohem Fieber, schneller Abmagerung und erheblicher Anämie einhergehen kann. Schon seit vielen Jahren ist bekannt, daß bei Colitis ulcerosa ein Eiweißverlust über den Darm auftreten kann [98a]. Die Mittelwerte von 16 untersuchten Patienten ergaben normale Hämopexin-, Transferrin- und Haptoglobinkonzentrationen im Serum. Auffällig an diesen Ergebnissen war die Tatsache, daß trotz der bei dieser Erkrankung bestehenden entzündlichen Veränderungen im Durchschnitt kein Konzentrationsanstieg von Haptoglobin gegenüber Gesunden zu verzeichnen war. Offenbar lag in diesem Sta-

dium der Colitis kein stärkerer Eiweißverlust vor, oder durch eine gesteigerte Synthese werden die Verluste kompensiert.

Unsere Ergebnisse beim nephrotischen Syndrom stehen in guter Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen. So konnte nachgewiesen werden, daß die niedrige Transferrinkonzentration bei diesem Krankheitsbild auf einem nephrogenen Transferrinverlust beruht [35,66].

Dagegen war das Haptoglobin stark erhöht. Es soll aufgrund seines Molekulargewichtes nicht nierengängig sein [47].

Es ist schwierig, die Ergebnisse der Serumkonzentration von Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin bei hämatologischen Erkrankungen zu deuten. Bei Myelosen, Plasmozytom, Lymphogranulomatose und Lympho- bzw. Retikulosarkom kommt es häufig zur Leberinfiltration, so daß auch die Syntheseleistung der Leber für Proteine absinkt. Beim Plasmozytom findet sich eine exzessive Paraproteinsynthese, die auf Kosten der normalen Serum- und Gewebsproteinsynthese gehen kann, da der größte Teil des Eiweißaufbaues des Körpers in eine anomale "de novo-Synthese" umgeleitet wird [31e]. Bei den untersuchten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, multiplem Myelom und Lymphogranulomatose waren die Hämopexin- und Haptoglobinwerte im Durchschnitt höher als bei Gesunden, während die Transferrinkonzentrationen außer bei der Lymphogranulomatose erniedrigt waren. Dagegen erhielten wir normale Werte aller drei Serumproteine bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie und solitärem Myelom.

Die Erhöhung von Haptoglobin kann nach NYMAN [68e] auf eine vermehrte Synthese zurückgeführt werden, die nach ihrer Ansicht besonders bei Gewebsnekrosen, entzündlichen Reaktionen und Gewebsproliferationen auftritt. Haptoglobin soll sich in diesen Fällen ähnlich wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit verhalten. Interessanterweise verhält sich nun Hämopexin ähnlich wie Haptoglobin bei diesen Erkrankungen. Beide haben die Aufgabe, Blutabbauprodukte aus dem Serum zu eliminieren [88]. Durch die häufig bei diesen Erkrankungen beobachtete verkürzte Erythrozytenlebensdauer [46] könnte es deshalb zu einer vermehrten Bildung der beiden Serumproteine kommen.

Es kann aber auch angenommen werden, daß beide Proteine an den Körperstellen, in denen entzündliche Reaktionen stattfinden, benötigt werden und dort spezifische Funktionen erfüllen: Haptoglobin als Vehikel für Hämoglobin, Hämopexin als Vehikel für Hämin. ROBERT [88b] nimmt an, daß Bestandteile des Bindegewebszerfalles die Bildung der Glykoproteine stimulieren [88c].

Eine andere Theorie von SCHULTZE [88a] lautet dahin, daß die Abwanderung in Gebiete starker Gewebsreaktion die glykoproteinbildenden Zellen zu erhöhter Produktion anreizt und auf diese Weise eine Konzentrationszunahme bewirkt wird.

Das Transferrin war im Durchschnitt bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, multiplen Myelom und Lympho- bzw. Retikulosarkom niedriger als bei Gesunden, Ausnahmen bildeten die chronisch myeloische Leukämie, das solitäre Myelom und die Lymphogranulomatose.

Nach HUHNSTOCK [35] kann Transferrin beim Myelom mit den Bence-Jones-Eiweißkörpern durch die Niere ausgeschieden werden. Diese Erscheinung läßt sich dadurch erklären, daß sich durch die charakteristischen Serumveränderungen mit dem Auftreten sogenannter Paraproteine Störungen an der Niere manifestieren, die klinisch Ähnlichkeit mit einem nephrotischen Syndrom haben. Von mehreren Untersuchern wurde auch schon auf den hohen Transferrinverlust bei Nephrosen hingewiesen [35][67], den wir bei 2 Patienten bestätigen konnten.

Bei 4 Patienten mit multiplen Myelomen konnten wir aufgrund von Leberfunktionstesten eine Einschränkung der Leberfunktion feststellen.

Ob also eine massive Proteinurie, eine Synthesestörung in der Leber oder andere Ursachen letztlich für die niedrigen Transferrinkonzentrationen im Serum dieser Patienten verantwortlich zu machen sind, kann nicht gesagt werden. In einer Arbeit von MÜLLER [62] wird ebenfalls von erniedrigten Transferrinwerten bei Patienten mit Plasmozytom berichtet. Bei den Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, Lympho- und Retikulosarkomen ist die Ursache der niedrigen Transferrinkonzentration am ehesten in einer Leberinfiltration mit Einschränkung der Proteinsynthese zu sehen.

VIII. Zusammenfassung

Die Serumkonzentrationen von Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin wurden bei 30 Gesunden und 171 Patienten mit verschiedenen Krankheiten mit Hilfe der radialen Immundiffusion im Agargel bestimmt. Außerdem wurden die drei Serumproteine mit anderen zur Beurteilung von Leberfunktionsstörungen ermittelten Laborwerten verglichen.

Insgesamt untersuchten wir 97 Patienten mit Lebererkrankungen, die in Gruppen von Leberzirrhosen mit und ohne Zeichen der Leberinsuffizienz, Leberzirrhosen mit portocavaler Anastomose, Hämochromatose, akuter und chronischer Hepatitis, Fettleber, Lebermetastasen, Verschlußikterus und anderen Lebererkrankungen unterteilt wurden.

Dabei konnte gezeigt werden, daß die Hämopexinkonzentrationen im Serum mit der Schwere der Lebererkrankungen abnahmen. Die niedrigsten Werte wurden bei Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis im Präkoma und Koma hepaticum gefunden. Signifikante Korrelationskoeffizienten bestanden bei Lebererkrankungen zwischen Hämopexin einerseits und den Quickwerten ($r=0,62$), den α_2-, β- und γ-Globulinen ($r=0,52$, $r=0,54$, $r=-0,40$), der Takatareaktion ($r=0,60$) sowie dem Albumin ($r=0,35$) andererseits, während sich eine signifikante Korrelation zwischen Transferrin und Hämopexin nur bei Leberzirrhosen fand. Zwischen den Serumenzymen und Hämopexin ergab sich keine Beziehung. Alle Patienten mit Hypo- oder Ahaptoglobinämie hatten im Serum erniedrigte Hämopexinkonzentrationen, so daß teilweise die niedrigen Hämopexinwerte im Serum sowohl als Zeichen einer Synthesestörung in der Leber, als auch als Ausdruck einer bestehenden Hämolyse gedeutet werden konnten.

Das Transferrin zeigte bei der klinischen Einteilung der Lebererkrankungen signifikante Unterschiede der Mittelwerte zu denen Gesunder und einzelner Gruppen untereinander. Die niedrigsten Transferrinkonzentrationen fanden wir auch hier bei chronischen Lebererkrankungen in präkomatösen und komatösen Zuständen. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der chemisch ermittelten Eisenbindungskapazität und

der immunologisch bestimmten Transferrinkonzentration im Serum sowohl gesunder Blutspender (r=0,79) als auch von Patienten mit Lebererkrankungen (r=0,94) festgestellt werden. Da sich zwischen beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied der Korrelationsfaktoren nachweisen ließ, vermuteten wir, daß sich die Funktion von Transferrin bei Lebererkrankungen nicht ändert. Weiterhin bestanden signifikante Korrelationskoeffizienten zwischen Transferrin und den Quickwerten (r=0,64), dem Albumin (r=0,47) sowie dem β-Globulin, nicht aber zwischen Transferrin und den Serumenzymen. Bei einem Vergleich zwischen Transferrin und Haptoglobin fiel auf, daß die meisten Patienten mit A- oder Hypohaptoglobinämie niedrige Transferrinkonzentrationen aufwiesen. Auch hier wäre neben einer verminderten Syntheseleistung ein erhöhter Transferrinkatabolismus bei Hämolysen zu diskutieren. Die Haptoglobinkonzentrationen waren zwar ebenfalls teilweise bei diesen Erkrankungen signifikant niedriger als bei Gesunden, zeigten aber eine so starke Streuung ihrer Werte, daß auf eine Berechnung der Korrelationen verzichtet wurde. Außerdem wurden bei unseren Untersuchungen keine Typendifferenzierungen vorgenommen. Eindrucksvoll waren die vielen A- und Hypohaptoglobinämien bei Leberzirrhosen mit Zeichen der Leberinsuffizienz.

Trotz der manchmal hohen Eiweißverluste über den Darm wurden keine Veränderungen der Serumkonzentrationen aller drei Proteine bei Patienten mit Colitis ulcerosa gefunden. Die niedrigen Transferrinkonzentrationen beim nephrotischen Syndrom wiesen auf einen hohen nephrogenen Transferrinverlust hin. Hier war das Haptoglobin stark erhöht.

Bei den untersuchten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, multiplen Myelom und Lymphogranulomatose waren die Hämopexin- und Haptoglobinwerte im Durchschnitt höher als bei Gesunden, während die Transferrinkonzentrationen außer bei der Lymphogranulomatose erniedrigt waren. Dagegen erhielten wir normale Werte aller drei Serumproteine bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie und solitärem Myelom. Außerdem wurden noch Hämopexin, Transferrin und Haptoglobin bei anderen hämatologischen Erkrankungen wie Infektanämien, Eisenmangel-

anämien, hämolytischen und perniciösen Anämien, Polyzythämia vera sowie Osteomyelofibrose quantitativ bestimmt, die wenig Abweichungen von normalen Serumkonzentrationen zeigten.

IX. Literaturverzeichnis

1. Allison, A.C.: Haptoglobins. Blut 5 (1959) S. 201-204

2. Allison, A.C.: The Genetical and Clinical Significance of the Haptoglobins. Proc. of the Royal Society of Medicine, Vol.51 No.8, August 1958 S. 641-645

3. Allison, A.C and Rees, W.: The Binding of Haemoglobin by Plasma Proteins (Haptoglobins). Brit. med. J. 2 (1957) S. 1137

4. Allison, A.C.: Genetic Control of Human Haptoglobin Synthesis. Nature 183 (1959) S. 1312

5. Aly, F.W., G.Brinker, H. Cleve, H. Deicher, F. Hartmann u. W. Nix: Die Bestimmung der Haptoglobin-Gruppen mit Hilfe einfacher immunologischer Methoden. Klin. Wschr. 39 (1961) S. 610

6. Andersen, S.B.: Metabolism of Human Gamma Globulin (γ-globulin). Blackwell Scientific Publications Oxford (1964) S. 57-67

7. Awai, M. and E.B. Brown: Studies of the Metabolism of J^{131}-labelled Human Transferrin. J.Lab.clin.Med. 61 (1963) S. 363

8. Baitsch, H., K.G. Liebrich: Haptoglobin Types. Method of Determination; Allele Incidences in Some Random Samples. Blut 7 (1961) S. 27

9. Bambach, M.N.: Untersuchungen zur Transferrin-Bestimmung. Klin. Wschr. 40 (1966) S. 1276

10. Bearn, A.G. and W.C. Parker: In F. Gross: Iron Metabolism, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag 1964, S. 60

11. Bennhold, H.: Störungen von Transportvorgängen als Ursachen von Krankheiten und von Krankheitssymptomen. Klin. Wschr. 38 (1960) S. 345-351

12. Biserte, G., R. Harez, J. Laturaze: Electrophoretic and Immunological Characteristics of the Seromucoid in Human Blood Serum. C.R.Soc.Biol. 154 (1960) S. 2061

13. Braunsteiner, H., E. Gisinger und F. Pakesch: Ferritin, Transferrin und Serum=eisen. Klin. Wschr. 30 (1952) S. 394

13a. Braunsteiner, H.: Krankheiten des Blutes, in H.Den=nig, Lehrbuch der Inneren Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart Bd.I, 1966, S. 257

14. Bütler, R.: Übergruppen - speziell Eigenschaf=ten menschlicher Serumproteine. Schweiz.med.Wschr. 91 (1961) S.1125

15. Cleve, H. und G. Strohmeyer: Quantitative Variationen von Serum=glykoproteinen bei pathologischen Prozessen; Bestimmung von saurem α_1-Glykoprotein, Gc und α_2-Makro=globulin mit der radialen Immun=diffusion. Klin. Wschr.

16. Cromwell, S.: The Metabolism of Transferrin. Protides of the Biological Fluids. Elsevier, Amsterdam (1964) S.484-486

17. Darey, D.A.: A Quantitative Application of the Agardiffusion Plate: The Estima=tion of Specific Proteins in Serum. Immunology 3 (1960) S. 325

18. Doering, P.: Zur Frage des enteralen Eiweißver=lustes bei portaler Hypertonie. Radio-Isotope in der Gastroentero=logie. F.-K.Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967, S. 217-221

19. Egert, H., R. Höfer und A. Neumayer: Untersuchungen des Albuminumsatzes bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 40 (1962) S. 134

20. Fischer, D.S. und D.C. Price: A Simple Serum Iron Method Using the New Sensitive Chromogen Tripy=ridyl-s-triazine. Clin. Chem. 10 (1964) S. 21

21. Freeman, T.: Haptoglobin Metabolism in Relation to Red Cell Destruction. Protides of the Biological Fluids. Elsevier, Amsterdam 1965, S.344-351

22. Frick, P.G. und J.R. Schmid: Das hämolyt. Syndrom bei akuten und chronischen Hepatitis. Klin. Wschr. 43 (1965) S. 307

23. Fried, R. und J. Hoeflmayr: Eine vereinfachte Methode zur Bestimmung der totalen Eisen-Bindungskapazität. Klin. Wschr. 42 (1964) S. 645

24. Gleichmann, E. und H. Deicher: Quantitative Immunglobulin-Bestimmung im Serum bei entzündlichen Lebererkrankungen. I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlaufe der akuten Hepatitis. Klin. Wschr. 46 (1968), 171

25. Harris, H., D.G. Penington, E.B. Robson and C.R. Sviver: A Further Genetically Determined Transferrinvariant in Man. Ann. hum. Genet. 24 (1960) S. 327

26. Heide, K., H. Haupt, K. Störiko and H.E. Schultze: On the Heme-Binding Capacity of Hemopexin. Clin.Chim.Acta 10 (1964) S.460-469

27. Heilmeyer, L. und K. Plötner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Gustav Fischer, Jena 1937

28. Heilmeyer, L., W. Keiderling und F. Wöhler Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Dtsch.Med.Wschr. 83 (1965) S.1965-1973

29. Heiskell, C.L., R.T. Fisk, A. Tachi, J.R. Goodmann and C.M. Carpenter: A Simple Method for Quantitation of Serum Beta-Lipoproteins by Means of Immunocrit. Amer.J.clin.Path. 35 (1961) S. 222

30. Hirschfeld, J.: Immune-Elextrophoretic Demonstration of Qualitative Differences in Human Sera and Their Relation to the Haptoglobins. Acta Path. Microbiol. Scand. 47 (1959) S. 160

31a. Hitzig, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin: Die Haptoglobine. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963 S. 52

31b. Hitzig, W.H.: aaO. S. 54: Das Transferrin-Siderophilin.

31c.Hitzig, W.H.: aaO. S. 195-197

31d.Hitzig, W.H.: aaO. S. 222

31e.Hitzig, W.H.: aaO. S. 196

32. Hitzig, W.H.: Zur quantitativen Bestimmung spezifischer Proteinfraktionen. Int. Arch. Allergy 19 (1961) S. 145 und 284

33. Holmberg, C.G. und Laurell, C.B.: Studies on the Capacity of Serum to Bind Iron. A Contribution to Our Knowledge of the Regulation of Serum Iron. Acta physiol. scandinav. 10 (1945) S. 307

34. Horst, W. und K. Schäfer: Die Eisenbindung im Serum und in weiteren biologischen Flüssigkeiten. Untersucht mit Papierelektrophorese und Radioeisen. Klin.Wschr. 31 (1942) S. 791-797

35. Huhnstock, K. und H. Weicker: Immunelektrophoretische Untersuchungen von Uroproteinen bei Plasmozytomen und Nephrosen. Protides of Biological Fluids, Elsevier, Amsterdam 1964, S. 94

36. Jasinski, B. und F. Wuhrmann: Der Eiweiß-Eisen-Stoffwechsel und das Verhalten der Enzyme, des Vit. B_{12} und anderer Wirkstoffe bei Erkrankungen der Leber. Schweiz.Med.Wschr. 92 (1962) S. 601

37. Jayle, M.F.: Methode de dosage de l'haptoglobine sérique. Bull.Soc.Chim.biol. 33 (1951) S.876

38. Jayle, M.F., Boussier, G. und Badin, J. Elektrophorèse de l'haptoglobine Bull.Soc.Chim.biol. 34 (1952) S.1063

Jayle, M.F. und Boussier, G. Isolement à l'état pur de l'haptoglobine, mucoproteine α_2 du sérum. Propriétés et intérêt. Presse méd. 62 (1954) S. 1752

39. Jayle, M.F., G.Boussier und M.J. Batias: Relations entre le taux de l'haptoglobine, celui des globulines circulants en phatologie. C.R.Soc.Biol. 149 (1955) S. 46

40. Jayle, M.F., G. Boussier und J. Tonnelat: Isolement à part. du sérum humain de la combinaison hémoglobine-haptpglobine à l'état homogéne. Bull.Soc.Chim.biol. 38 (1956) S.343

41. Jayle, M.F. und G. Conas: Propriétés et constitutions chimiques de l'ahptoglobine sérique. Bull.Soc.Chim.biol. 34 (1952) S. 45

42. Kallai, L., M. Keler-Bačoka, K. Blažević und Knežević, S. The Interpretation of Haptoglobin Values in the Diagnosis of Liver Disease. Gastroenterologia 105 (1966) S.27-34

43. Katz, H.J. und J.H. Jandl: in: F.Gross: Iron Metabolism. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964 S. 103

44. Keiderling, W.: Transferrin und die Atransferrinämie. Verhandl. d. Dt. Gesellschaft für Innere Med. 35 (1964) S. 275

44a. a.a.O. S. 277

45. Keiderling, W.: In: Schwiegk-Turba, Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. S. 133 Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961

46. Kleyensteiber, G., F. Wolf und S. Witte: Ergebnisse der Radiochromierung von Erythrozyten bei klinisch nicht hämolytischen Erkrankungen. Radio-Isotope in der Hämatologie. Friedrich-Karl Schattauer-Verlag Stuttgart 1962 S. 228

47. Kluthe, R. und P. Meyer: Bestimmung des Alpha-2-Haptoglobinspiegels bei Nierenerkrankungen. Klin.Wschr. 39 (1961) S. 205-206

48. Kluthe, R. und W. Müller: Veränderungen der Alpha-2-Globulin-Unterfraktionen bei chronischer Polyarthritis. Atti X. Congr. Lega. Int. contro il Reumatismo. Minerva med.2 (1961) S. 185-188

49. Koechlin, B.A.: Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins, XXVIII. The B_1-Metal-combining Protein of Human Plasma. J.Am.Chem.Soc. 74 (1952) S. 2649

50. Krauss, S. und Ed. Sarcione: Role of the Liver in the Catabolism of Serum Haptoglobin. Proc. Soc. Exp. Biolog. Med. 122 (1966) S. 1019-1022

51. Laurell, C.B.: Studies on the Transportation and Metabolism of Iron in the Body. Acta physiol. scand. 14 Suppl. 46 (1947)

52. Maurell, C.B. und M. Nyman: Studies on the Serum Haptoglobin Level in Hemoglobinemia and its Influence on Renal Excretion of Hemoglobin. Blood 16 (1957) S. 493

53. Laurell, C.B. und B. Ingelman: The Iron-Binding Protein of Swine-Serum. Acta chem. scandinav. 1 (1947) S.770

54. Laurell, C.B.: Purification and Properties of different haptoglobins. Clin. chim. Acta 4 (1959) S. 79

55. Laurell, C.B.: Determination of the Haptoglobin Group Scand.J.Clin.Lab.Invest. 11 (1959) S. 18

56. Laurell, C.B.: On the Biological Function of the Transferrins, Coeruloplasmins and Haptoglobins. Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 17 (1961) S. 111

57. Laurell, C.B.: unpubl. zitiert nach: Nyman, M.: Serum Haptoglobin, Methodological and Clinical Studies. Scand.J.clin.Lab.Invest. 2: Suppl. 39 (1959) S. 87

58. Mancini, G. J.P. Vaerman, A.O. Carbonara und J.F. Heremans: A Single-Radial Diffusion Method for the Immunological Quantitation of Proteins. Proc. 11th Coll. Protides Fluids, Bruges 1963 (1964) S. 370

50. Medgyesi, G. und Fr. Koch: Über die semiquantitative Proteinbestimmung in der Immunoelektrophorese. Klin. Wschr. 42 (1964) S. 939

60. Moretti, J., G. Boussier und M.F. Jayle: Nouvelle méthode de purification des proteines par électrophorèse dans un gel d'amidon. Bull.Soc.Chim.biol. 40 (1958) S.59

61. Müller, H.E. und Müller-von Vogt: Quantitative immunologische Serum=proteinbestimmungen bei verschiedenen Krankheitszuständen. Dt. Med. Wschr. 93 (1968) S. 216

62. Müller, H.E. und J.Müller-von Voigt: Quantitativ immunologische Serum=proteinuntersuchungen bei Leber=erkrankungen. Z. Immun-Forsch. 133 (1967) S. 366-375

63. Müller-Eberhard, U. und H. Cleve: Immunelectrophoretic Studies of the β_1-hämbinding Globin (Hämopexin) in Hereditary Haemolytic Disorders. Nature, Vol. 197, No. 4867, pp. 602-603, Feb. 8, 1963

64. Neale, F.C., Aber, G.M. und B.E. Northam: The Demonstration of Intravascular Haemolysis by Means of Serum Paper Electrophoresis and a Modification Schumm's Reaction. J. of clin. Pathol. 11 (1958) S. 206-212

65. Neth, R., K.H. Schäfer, P. Dilly und E. Laak: Untersuchungen zur mikrochemischen Bestimmung der latenten und totalen Eisenbindungskapazität im Serum. Klin. Wschr. 41 (1963) S. 1087

66. Niesert, W.: Ausscheidung von Transferrin und Albumin bei Nephrosen. Klin. Wschr. 40 (1962) S. 979

67. Niesert, W.: Transferrinnachweis im Harn bei der Schwangerschaftstoxikose und beim nephrotischen Syndrom. Klin. Wschr. 40 (1962) S. 979/980

68. Nyman, M.: Serum Haptoglobin; Methodological and Clinical Studies. Scand. J. clin. Lab. Invest. 2 Suppl. 39 (1959) S. 87

68a. Nyman, M.: aaO. S. 106/107/87

68b. Nyman, M.: aaO. S. 116

86c. Nyman, M.: aaO. S. 103

68d. Nyman, M.: aaO. S. 71

68e. Nyman, M.: aaO. S. 155

69. Nyman, M. K. Gydell und B. Nosslin: Haptoglobin und Erythrokinetik. Clin.chim.Acta 4 (1959) S. 82

70. Nyman, M.: On Plasma Proteins With Heme or Hemoglobin Binding Capacity. Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 12 (1960) S. 121

71. Nyman, M.: Serum Haptoglobin; Methodological and Clinical Studies. J. of Clin. a. Lab. Invest. Vol. 11 Suppl. 39 (1959) S. 154

72. Ouchterlony, O.: Quantitative Immunoelectrophoresis. Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 154 (1962) S. 252

73. Oudin, J.: La diffusion d'un antigène dans une colonne de gel contenant les anticorps précipitants homologues. Etude quantitative des trois principale variables. Compt. rend. Acad. Sci. 288 (1949) S. 1890

74. Polonovski, M.: L'haptoglobine et sa signification clinique. Recherches médicales en France pendant la guerre 1939-1945, Paris 1945, cit. Nyman, M.: Serum Haptoglobin, Methodological and Clinical Studies. Scand. J. clin. Lab. Invest. 2: Suppl. 39 (1959) S. 64

75. Polonovski, M. und M.F. Jayle: a) Peroxydase animales. Bull. Soc. Chim. biol. 20 (1938) S. 978
b) Sur la préparation d'une nouvelle fraction des proteines plasmatique, l'haptoglobine. C.R. Acad. Sci. 211 (1940) S. 517

76. Pollycove, M.: In: Keiderling, Eisenstoffwechsel-Beiträge zur Forschung und Klinik. Thieme-Verlag, Stuttgart 1959 S. 20

77. Ramsay, W.N.: Advances in Clinical Chemistry. New York: Academic Press 1958

78a. Ramsay, W.N.M.: The Determination of Iron in Blood Plasma or Serum. Clin. chim. Acta 2 (1957) S. 214

78b. Ramsay, W.N.M.: aaO. S. 221

79. Rath, C.E. und C.A. Finch: Chenical, Clinical and Immunological Studies on the Products of Human Plasma Fractionation. XXXVIII. Serum Iron Transport. Measurement of Iron Binding Capacity of Serum in Man. J. clin. Invest. 28 (1949) S. 79

80. Rein, H. und und Schneider, M.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960 S. 4

80a. aaO. S. 9

81. Remy, D.: Der Eisenstoffwechsel bei der Hämochromatose. Dt. Med. Wschr. 79 (1954) S. 1042

82. Schade, A.L.: The Physiological Functioning of Native and Purified Siderophilins in Iron Donation to Erythropoetic and Other Tissues. Protides of the Biological Fluids, Ed. by Peeters, Elsevier, Amsterdam 1964, S. 482

83. Schade, A.L. und L. Caroline: An Iron-Binding Component in Human Blood Plasma. Science 104 (1946) S. 340

84. Schade, A.L.: Methods Applicable to the Study of Siderophilin. Behringwerk-Mitt. 39 (1961) S. 130

85. Schade, A.L., J. Oyama R.W. Reinhart und J.R. Miller: Bound Iron and Unsaturated Iron-Binding Capacity of Serum; Rapid and Reliable Quantitative Determination. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 87 (1954) S. 443

86. Schlagetter, K. und G. Schwick: Immunchemische Untersuchungen der Serumproteine von Schwangeren. Z. Geburtshilfe Gynäkol. 157 (3) (1961) S. 225

87. Schmidt, W. und K.H. Helfferich: Eisenbindungskapazität und Eiweiß=bild bei chron. Lebererkrankungen. Zeitschr.f. klin. Med. Bd. 156 (1960) S. 199-209

88a. Schultze, H.E.: Neue Glykoproteine und ihre Klas=sifizierung. Protides of the Biological Fluids. Ed. by Peeters, Elsevier, Amsterdam 1964 S. 293

88b. Schultze, H.E.: aaO. S. 292

88c. Schultze, H.E.: aaO. S. 293

89. Schultze, H.E. und J.F. Heremans: Turnover of Plasma Proteins. Molecular Biology of Human Proteins. Elsevier, Amsterdam Vol.I (1966) S. 476

90. Schultze, H.E. und J.F. Heremans: Transferrin-Synthese in Leberzellen. Molecular Biology of Human proteins. Elsevier, Amsterdam, Vol.I (1966) S. 348

91. Schultze, H.E., K. Heide und H. Haupt: Charakterisierung von hochgereinigten Hämopexin. Naturwissenschaften, Jg. 48 (1961) S. 696/697

92. Schultze, H.E., K. Heide u. H. Müller: Über Transferrin / Siderophilin. Behringwerk-Mitt. 32 (1957)

93a. Schultze, H.E. und G. Schwick: Quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen. Clin. chim. Acta (Amsterdam) 4 (1959) S. 15

93b. Schultze, H.E. und G. Schwick: Quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen. In: Protides of the Biological Fluids. 6th Colloquium, Bruges 1958, S. 15 (ed. Peeters) Amsterdam, Elsevier 1959

94. Schumacher, G. und H.D. Schlumberger: Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin. Klin. Wschr. 2 (1962) S. 67-71

95a. Schwick, G. und K. Störiko: Qualitative und quantitative Plasmaprotein-Bestimmung durch Immunpräzipitation. Laboratoriumsblätter für Med. Diagnostik, Behringwerke 1965 S. 41

95b. aaO. S. 44

95c. aaO. S. 41

[illegible] Smith[illegible], C.: Zone Electrophoresis in starch gels. Group Variations in the Serum Proteins of Normal Human Adults. Biochem. J. 61 (1955) S. 629

97. Squire, J.R.: zitiert nach: H. Dennig, Lehrbuch der Inneren Medizin: Krankheiten des Harnapparates (A.Kleinschmidt). Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1966, Bd. II, S. 190

98. Strohmeyer, G.: Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkranken. Internist 7 (1966) S. 33-42

98a. Strohmeyer, G., F. Petersen und G.A. Martini: Die Diagnostik der exsudativen Enteropathie mit radioaktivem PVP. Radioisotope in der Gastroentero= logie. F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967, S. 241

99. Tomasi, T.B.(jr.): Diseases of the Liver: in Immu- nological Diseases Little Brown a.Company, Boston (1965) S. 890

100. Vahlquist, B.: Das Serumeisen. Acta paediat. (Uppsala) 38. Suppl. 5 (1941)

101. Vanotti, A.: Iron Metabolism, an International Symposium Sponsored by Ciba, Aix-en-Provence, 1th-5th July 1963, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen- Heidelberg 1964 S. 343

102. Vanotti, A. und B. Blane: Quantitative Immunochemical Deter- mination of Transferrin by Haemo- chromatosis. Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) S. 1189

103. Ventura, S.: Determination of the Unsaturated Iron-Binding Capacity of Serum. J. Clin. Path. 5 (1952) S. 271

104. West, C.D., V. Hin= richs und N.H.Hinkle: Quantitative Determination of the Serum Globulins Beta-2A and Beta- 2M by Immunoelectrophoretic Ana- lysis. J.Lab.Clin.Med. 58 (1961) S. 137

105. Wheby, M.S., O.Jr. Barrett and W.H. Crosby: Serum Protein Binding of Myoglobin, Hemoglobin and Hematin. Blood 16 (1960) S. 1579

106. Wheby, M.S., S.P. Balcerzak, P.Anderson und W.H. Crosby: Clearance of Iron from Hemochromatic and Normal Transferrin in Vivo.
Blood 24 (1964) S. 765-769

107. Williams, H.L., P.R. Anderson, M.E. Conrad und W.H. Crosby: A Rapid Method of Measuring the Iron Concentration in Serum or Plasma.
J.Lab.clin.Med. 63 (1964) S. 703

108. Wuhrmann, F. und H.H. Märki: Dysproteinämien und Paraproteinämien.
Verlag Schwabe u. Co, Basel-Stuttgart 1963 S. 92

A N H A N G

Tabelle I - XI

Erklärungen:

n = Anzahl der Patienten

Variat.-breite: Beobachtete Variation in mg%

M.W. = Mittelwert in mg%

S^2 = Streuung

S = Standardabweichung in mg%

Tabelle I

Krankh.	Hämopexin mg% n	Variat.-breite	M.W.	s^2	s	Transferrin mg% n	Variat.-breite	M.W.	s^2	s	Haptoglobin mg% n	Variat.-breite	M.W.	s^2	s
Gesunde	30	78-101	89	1,02	1,01	30	211-358	275	40,96	6,4	30	30-238	135	86,5	9,3
Leberz.	40	17-112	72	10,9	3,3	40	128-334	207	59,3	7,7	40	0-239	74	92,2	9,6
dekomp. Leberz.	24	0-88	42	15,2	3,89	24	69-241	156	90,33	9,49	24	0-140	29	47,59	6,89
kompens. Leberz.	25	31-112	83	11,2	3,34	25	134-334	222,7	83,5	9,13	25	3-239	107	75,7	8,68
Präkoma u.K.hep.	10	0-54	28	185	4,3	10	69-187	124	86,5	9,3	10	0-140	36	141,6	11,9
Leberz. mit PCA	10	17-69	43	14,4	3,8	10	60-178	130	59,0	7,7	10	0-200	45	256	16
Hämochr. +Leberz.	5	32-100	81	-	-	5	148-218	181	-	-	5	4-156	111	-	-
Hepatitis	20	39-122	87,2	18,4	4,3	20	166-313	232	94	9,7	20	1-303	138	303	17,4
akute Hepat.	14	39-118	84,5	27,6	5,3	14	166-313	236	167	12,9	14	1-303	148	525	23
chron. Hepat.	6	71-122	93,83	52,4	7,23	6	190-256	221	103	10,13	6	43-186	115	406	20
Fett= leber	5	86-139	103	-	-	5	161-236	198	-	-	5	116-333	202	-	-
Leberme= tastasen	3	25-119	66	-	-	3	106-315	185	-	-	3	4-270	174	-	-
Verschl.-ikterus	2	-	101	-	-	2	-	253	-	-	2	-	211	-	-
PCA+norm. Leberf.	1	-	103	-	-	1	-	319	-	-	1	-	234	-	-
benigne L.fibr.	1	-	78	-	-	1	-	211	-	-	1	-	142	-	-

Tabelle II

30 gesunde Blutspender

Name	Häm(mg%)	Trans(mg%)	Hapt(mg%)	EBK(%)
P.M.	87	251	155	295
D.E.	82	285	133	290
D.D.	91	211	68	-
D.B.	93	258	155	-
D.H.	100	266	129	-
D.H.	93	285	182	-
D.S.	94	223	66	253
D.K.	87	248	117	-
D.S.	88	310	189	-
D.M.	84	290	94	-
D.A.	91	301	128	352
D.B.	87	358	219	354
D.H.	101	301	77	372
D.G.	86	290	122	-
D.O.	93	290	79	-
D.L.	99	290	85	319
D.J.	94	236	177	252
D.W.	87	264	105	350
D.A.	89	219	91	-
D.M.	84	298	116	-
D.S.	95	262	213	-
D.R.	91	283	138	-
D.T.	81	304	145	-
D.S.	80	255	112	-
D.F.	84	280	30	-
D.G.	100	346	238	356
D.P.	88	230	134	-
F.J.	82	240	193	272
G.P.	91	308	207	384
D.M.	78	260	151	-

Choleli=thiasis	1	-	110	-	-	1	-	255	-	-	1	-	205	-	-	
Bleiver=giftung	1	-	109	-	-	1	-	310	-	-	1	-	129	-	-	
Leberz.-schaden n.CCl_4	1	-	80	-	-	1	-	209	-	-	1	-	230	-	-	
Icterus int.juv.	1	-	88	-	-	1	-	226	-	-	1	-	126	-	-	
Colitis ulcer.	16	57-121	97	24	4,9	16	176-387	265	204,5	14,3	16	12-323	146	493	22,2	
Nephrot. Syndrom	2	-	70	-	-	2	-	90	-	-	2	-	367	-	-	
Ak.myel. Leukäm.	4	60-171	121	-	-	4	69-184	132	-	-	4	269-400	326	-	-	
Chron.m. Leukäm.	12	63-158	119	51,5	7,1	12	123-368	261	437	20,57	12	52-262	162	357	18,70	
Multipl. Myelom	6	85-125	105	43,6	6,6	6	121-176	154	84,6	9,2	6	164-286	209	339	18,4	
Solitär. Myelom	2	104-116	110	-	-	2	333-343	338	-	-	2	160-167	164	-	-	
Lymphos. Retik.s.	4	79-134	112	-	-	4	130-330	191	-	-	4	125-261	214	-	-	
Lymphogra=nulomat.	9	105-163	135	42,3	6,5	9	102-348	265	686,4	26,2	9	95-443	236	1444	38	
Perni-ciosa	4	67-138	89	-	-	4	161-248	202	-	-	4	44-194	100	-	-	
Eisenman=gelanäm.	3	86-175	123	-	-	3	168-285	224	-	-	3	118-392	272	-	-	
Sidero-chr.Anäm.	1	-	115	-	-	1	-	252	-	-	1	-	123	-	-	
Infekt=anämie	2	-	101	-	-	2	-	184	-	-	2	-	278	-	-	
Hämolyt. Anämie	2	-	126	-	-	2	-	283	-	-	2	-	107	-	-	
Aplast. Anämie	1	-	105	-	-	1	-	246	-	-	1	-	323	-	-	
Histam.-refr.An.	1	-	94	-	-	1	-	304	-	-	1	-	107	-	-	
Polyzyt-hämia	2	-	126	-	-	2	-	288	-	-	2	-	100	-	-	
Osteomyel.-fibrose	2	-	101	-	-	2	-	286	-	-	2	-	76	-	-	
Chron. Lymphad.	1	-	124	-	-	1	-	252	-	-	1	-	96	-	-	

Tabelle III

Datum	Name	Diagnose	Hä.	Tran.	Hapt.	GE(g%)	Alb.	α_1	α_2	ß	γ	alkal. Phos.	SGOT	Takata	Ammo= niak	Quick	Bili= rubin	Brom- th.	Hb.	Erys	Hb_E	Leukos	Fe	EBK	Ret.
			mg/100 ml				(g%)	(g%)	(g%)	(g%)	(g%)	U/l	U/l	mg%	%	%	mg%	%	g%	Mill.	%		%	%	‰
29.9.65	W.,N.	kompens. Leberz.	75	192	104	6,3	3,46	0,28	0,63	0,66	1,62	48	16	90	-	75	-	-	16,0	4,5	35	4600	160	254	-
5.5.66	R.,Fr.	"	112	303	222	8,0	3,42	0,31	0,71	1,60	2,9	49	42	-	-	75	1,2	-	12,3	3,1	40	5200	91	392	-
15.9.65	P.,I.	"	74	219	4	8,1	3,97	0,40	0,48	0,81	2,43	33	10	60	-	-	-	-	-	-	-	-	221	296	-
23.8.65	F.	"	87	312	50	9,2	3,17	0,36	0,60	0,33	3,70	55	23	40	-	60	0,4	12	9,2	3,1	31	8500	69	388	-
12.8.65	P.W.	"	81	246	202	6,6	3,53	0,26	0,59	1,02	1,15	26	19	90	-	54	2,3	-	11,9	3,5	34	7800	46	324	-
8.9.65	H.,A.	"	79	188	32	8,1	3,21	0,32	0,52	1,13	2,87	22	26	30	-	43	-	-	16,2	4,3	38	9900	220	268	-
8.9.65	P.,E.	"	106	220	104	7,3	4,34	0,27	0,58	0,87	1,27	21	10	90	-	-	1,1	-	-	-	-	-	177	300	-
15.9.65	T.,A.	"	91	238	70	8,0	4,88	0,32	0,40	0,88	1,57	36	10	-	-	70	0,9	-	17,1	5,6	31	7600	158	351	-
21.9.64	K.,G.	"	56	223	106	7,8	3,35	0,29	0,39	0,78	2,84	19	25	40	2,5	50	-	-	10,8	3,1	35	4300	50	-	-
7.2.64	K.,O.	"	78	208	99	8,2	4,26	0,32	0,73	0,82	2,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21.2.64			92	169	141	7,8	4,05	0,39	0,46	1,17	1,71	-	-	70	-	-	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-
13.1.65	W.,B.	"	31	134	63	-	-	-	-	-	-	52	228	-	-	54	14,6	-	12.6	3,6	35	7600	-	-	-
11.8.65	B.,H.	"	103	236	239	7,9	3,95	0,31	0,90	1,06	1,65	36	17	100	-	-	0,6	-	-	-	-	-	172	292	-
11.2.66	B.,J.	"	77	243	3	7,4	3,30	0,53	0,52	0,82	2,51	-	35	40	0,79	-	1,8	-	15,0	3,9	-	-	198	-	-
3.10.65	S.,K.	"	93	258	102	6,0	3,21	0,30	0,36	0,69	1,44	17	8	-	0,9	-	-	-	9,6	3,2	30	1500	-	312	-
8.9.65	Sch.	"	104	280	82	-	-	-	-	-	-	26	12	60	-	-	2,0	-	13,8	3,6	35	5000	109	380	-
12.10.65	R.	"	59	334	24	8,0	3,26	0,48	0,48	0,88	2,80	17	20	-	1,1	66	-	37	10,8	3,4	32	-	41	383	-
13.9.67	B.	"	96	277	132	6,2	4,09	0,25	0,43	0,68	0,74	42	12	-	-	78	0,5	-	10,5	3,5	30	3400	119	391	25
10.10.67	St.	"	78	252	150	7,5	-	-	-	-	-	28	24	-	-	-	1,0	20	12,5	3,8	33	5800	201	350	-
23.10.67	L.	"	98	192	219	7,5	3,67	0,37	0,82	1,16	1,46	37	20	-	-	75	1,0	21	17,2	4,9	35	7400	130	310	-
23.10.67	K.	"	54	201	32	6,9	3,38	0,31	0,31	0,86	2,04	27	16	-	-	65	-	22	18,0	4,9	36	3500	84	302	-
8.10.65	A.	"	65	267	84	8,6	3,52	0,25	0,43	0,77	3,61	93	300	50	-	90	3,ß	-	13,0	4,0	32	7400	245	336	-
22.4.65	O.,L.	dekomp. Leberz.	53	149	100	7,1	-	-	-	-	-	21	12	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15.1.65	H.,G.	"	53	211	25	7,1	3,40	0,28	0,42	0,78	2,20	18	29	40	-	70	2,6	-	15,9	4,7	34	6700	248	284	16
11.8.65			74	199	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	136	266	-
29.9.65			52	184	29	7,3	3,05	0,29	0,36	0,65	2,92	-	-	-	-	-	1,6	-	15,5	4,5	34	8300	140	288	-
28.9.67	Sch.	"	85	180	34	5,0	2,85	0,30	0,33	0,60	0,95	30	14	-	-	55	0,8	-	13,0	3,4	33	4800	48	251	-
24.9.67	K.	"	60	149	0	7,3	2,92	0,29	0,29	1,02	2,77	3ß	167	-	-	7ß	-	-	14,9	4,2	35	4600	-	-	6
5.9.67	G.	"	88	241	92	7,1	3,34	0,35	0,5	0,99	1,89	23	9	-	-	58	-	-	13,0	3,7	35	3000	118	369	-
5.9.67	Sp.	"	82	240	14	6,7	3,21	0,44	0,53	0,80	1,70	60	30	-	0,4	80	1,6	-	18,0	4,8	37	9800	174	-	-
10.10.67	Th.	"	37	128	0	5,8	2,20	0,23	0,31	0,78	2,26	47	40	-	0,7	45	1,2	-	9,6	2,9	32	5400	66	150	-

Tabelle III (Fortsetzung)

Datum	Name	Diagnose	Hä.	Tran.	Hapt.	GE(g%)	Alb.	α1	α2	β	γ	alkal. Phos.	SGOT	Takata	Ammo= niak	Quick	Bili= rubin	Brom= th.	Hb.	Erys	Hb_E	Leukos	Fe	EBK	Ret.
			mg/100 ml				(g%)	(g%)	(g%)	(g%)	(g%)	U/l	U/l	mg%	%	%	mg%	%	g%	Mill.	γ		γ%	γ%	‰
10.10.67	G.	dekomp. Leberz.	49	311	00	7,4	2,66	0,40	0,44	1,03	2,88	56	205	-	-	-	2,6	-	-	-	-	-	127	390	-
24.10.67	F.	"	39	150	0	6,0	2,86	0,24	0,30	0,60	2,04	38	35	-	-	60	1,8	-	13,4	3,8	35	2900	103	217	-
2.5.66	L.	"	35	108	1	8,0	2,80	0,28	0,32	1,12	3,48	54	90	-	-	32	4,2	-	12,4	3,5	35	3200	-	-	-
16.1.64	M.	"	56	188	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13.1.64			45	156	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26.7.64			63	210	13	8,6	2,49	0,25	0,21	1,20	4,42	25	55	30	0,78	60	2,4	-	13,1	2,1	-	7600	-	-	-
26.8.64			68	206	0	7,8	2,57	0,46	0,31	1,05	3,39	23	27	-	-	65	-	-	11,9	2,9	-	4300	90	-	-
1.9.65	W.,M.	"	38	121	2	7,4	2,25	0,22	0,25	0,55	4,07	49	41	30	-	32	-	-	12,8	3,5	36	5900	-	-	-
12.2.65	G.	"	41	151	0	8,7	3,21	0,43	0,34	0,69	4,00	75	120	30	-	43	-	-	13,2	3,8	35	700	228	-	-
28.7.65	K.,K.	"	55	262	1	7,2	3,45	0,21	0,39	0,79	2,34	45	45	40	-	57	-	-	12,8	3,9	33	3000	96	303	-
11.8.65	L.,Th.	"	17	144	0	8,5	3,74	0,34	0,42	0,93	3,06	56	21	40	-	-	5,6	-	-	-	-	-	125	210	-
16.11.64	B.,F.	Hämochrom. + Leberz.	86	161	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80	-	-	14,2	3,8	37	9000	248	-	-
25.11.53			84	181	111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	67	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13.1.65			100	149	156	6,5	3,31	0,26	0,78	0,84	1,30	51	21	90	-	27	-	-	13,2	4,0	33	6700	223	-	-
22.2.65			94	148	148	6,7	3,35	0,33	0,80	0,87	1,34	89	21	-	-	55	-	-	12,9	3,5	34	9700	268	-	-
11.2.66	M.	"	75	192	104	6,3	3,46	0,28	0,63	0,66	1,26	44	52	100	-	28	-	-	15,9	3,5	38	6900	241	-	-
7.9.67	W.	"	78	205	136	7,1	4,11	0,35	0,64	0,92	1,06	37	20,5	-	-	85	-	9	16,2	4,0	-	5250	258	-	20
7.9.67	Pf.	"	96	218	126	-	-	-	-	-	-	33	16	-	-	70	0,6	19	11,9	4,4	36	5050	269	-	-
3.7.65	K.,G.	Hämochro= matose	32	200	4	7,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9	-	9,9	3,2	31	5500	210	-	-

Tabelle IV

Datum	Name	Diagnose	Hä. mg/100 ml	Tran. mg/100 ml	Hapt. mg/100 ml	GE(g%)	Alb. (g%)	α_1 (g%)	α_2 (g%)	ß (g%)	γ (g%)	alkal. Phos. U/l	SGOT U/l	Takata mg%	Ammo=niak %	Quick %	Bili=rubin mg%	Brom-th. %	Hb. g%	Erys Mill.	Hb_E %	Leukos	Fe γ%	EBK γ%	Ret. ‰
3.9.64	Sch.	Präkoma bzw.Koma b. Leberz.	24	71	1	7,9	2,21	0,39	0,39	0,75	4,14	45	40	40	2,0	25	13,8	-	12,2	2,4	-	18900	-	-	
4.9.64			24	88	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.9.64			20	69	0	-	-	-	-	-	-	37	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28.2.65	M.	"	45	156	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11.3.65	Name unbek.		54	95	81																					
4.9.67	H.	"	5	163	96	6,8	2,31	0,31	0,41	0,75	3,03	75	288	-	1,2	45	2,4	-	8,3	2,9	34	17300	63	249	-	
13.9.67			2	171	140	5,9	3,24	0,24	0,24	0,59	1,59	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14.9.67			0	178	114	-	-	-	-	-	-	20	270	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19.3.66	G.	"	51	120	0																	-	-	-	-	
22.3.65	R.,E.	"	27	69	68	-	-	-	-	-	-	29	26	-	-	27	11,2	-	14,1	3,8	-	26100	91	-	-	
21.9.67	O.	"	11	139	76	7,3	2,48	0,21	0,29	0,73	3,58	32	105	-	0,9	38	6,2	-	13,0	2,3	46	7900	108	-	16	
17,1.65	Sch.P.	"	51	100	0	6,9	3,65	0,28	0,14	0,55	2,27	94	400	30	1,6	10	14,4	-	13,7	4,1	33	33500	131	-	-	
12.2.65	L.	Koma bei Hepatitis	13	103	0	5,0	2,32	0,30	0,35	0,55	1,47	80	900	70	-	27	7,3	-	5,8	2,2	26	10000	-	-	-	
15.2.65			25	135	0																	-	-	-	-	
19.2.65			35	121	0	4,6	2,53	0,27	0,34	0,55	0,90	70	140	90	-	-	16,8	-	8,1	2,7	30	5100	43	-	-	
8.1.65	N.	"	44	187	0	-	-	-	-	-	-	39	1450	-	-	55	26,7	-	13,9	4,4	32	8500	-	-	-	
22.1.65			39	149	1	-	-	-	-	-	-	32	180	-	-	16	23,5	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tabelle V

Datum	Name	Diagnose	Hä. mg/100 ml	Tran. mg/100 ml	Hapt. mg/100 ml	GE(g%)	Alb. (g%)	α_1 (g%)	α_2 (g%)	ß (g%)	γ (g%)	alkal. Phos. U/l	SGOT U/l	Takata mg%	Ammo=niak %	Quick %	Bili=rubin mg%	Brom-th. %	Hb. g%	Erys Mill.	Hb_E %	Leukos	Fe %	EBK %	Ret. ‰
1964	H.	Leberz., PCA	50	151	0	6,5	3,3		3,2		-	-	-	-	-	-	-	-	13,8	4,1	34	-	190	-	16
1964	Th.,K.	"	19	143	0	7,0	3,6		3,4		-	-	-	-	-	-	-	-	16,7	5,0	33	-	126	-	-
1964	J.,G.	"	25	109	0	6,3	3,2		3,1		-	-	-	-	-	-	< 1	-	15,7	4,2	37	-	-	-	-
1964	Tsch.	"	55	137	0	6,1	3,9		2,2		-	-	-	-	-	-	4,0	-	13,8	4,0	34	-	180	-	10
1964	P.	"	53	149	0	7,8	4,7		3,1		-	-	-	-	-	-	1	-	17,6	5,8	30	-	175	-	12
4.2.64	B.,K.	"	37	101	1						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12.8.65	"	"	34	80	47	5,9	2,77	0,17	0,41	0,56	1,97	105	45	40	2,4	34	5,3	-	16,2	4,5	36	8600	78	128	-
6.10.65	K.	"	17	144	5	5,9	3,01	0,17	0,29	0,47	1,94	20	17	40	-	42	1,7	-	15,0	4,2	35	6800	115	204	-
26.7.65	W.,K.	Leberz. vor PCA-Op.	80	255	91	6,8	3,43	0,34	0,37	0,74	1,90	23	-	40	1	45	0,9	-	11,0	3,6	33	4000	48	355	-
6.10.65		Lz. nach d.PCA-Op.	49	156	11	6,5	2,73	0,39	0,32	0,71	2,34	35	17	30	1,4	44	1,7	-	12,3	3,5	35	3200	47	212	-
5.9.67			36	129	80	5,6	2,35	0,33	0,39	0,56	1,96	27	20	-	1,0	45	3,5	-	10,0	2,9	35	12000	72	-	-
16.1.65	M.	Leberz., PCA	49	86	88	5,6	2,07	0,39	0,56	0,82	1,84	88	31	30	1,61	-	7,2	-	11,9	3,3	36	7600	44	137	-
17.2.65			50	60	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25.4.64	B.	"	56	178	0						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15.5.64			68	151	188	6,4	3,01	0,32	0,51	0,83	1,72	68	17	50	1,4	-	1,0	-	-	-	-	-	39	189	-
8.6.64			69	135	200	6,6	3,10	0,26	0,43	0,62	2,17	-	-	-	-	54	0,5	-	9,5	4,2	-	3200	189	-	-
30.7.64			55	148	79	6,5	2,73	0,61	0,52	0,71	2,30	65	23	30	3,0	44	1,5	-	15,5	4,4	-	9100	-	-	-
15.12.65			45	152	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	-	-	15,5	4,1	37	16500	193	213	-

Tabelle VI

Datum	Name	Diagnose	Hä. mg/100 ml	Tran.	Hapt.	GE(g%)	Alb. (g%)	α_1 (g%)	α_2 (g%)	ß (g%)	γ (g%)	alkal. Phos. U/l	SGOT U/l	Takata mg%	Ammoniak %	Quick %	Bilirubin mg%	Bromth. %	Hb. g%	Erys Mill.	Hb_E	Leukos	Fe %	EBK %	Ret. ‰
12.10.65	G.,M.	chron. Hepatitis	88	190	108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	82	218	-
8.9.65	B.,M.	"	95	195	43	6,8	4,08	0,34	0,40	0,74	1,22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	157	260	-
2.5.66	L.	"	83	223	89	8,8	3,60	0,39	0,57	1,05	3,16	39	50	0,74	-	-	-	15	17,7	4,6	38	7400	192	284	6
30.6.66	K.	"	104	225	186	6,9	3,59	0,38	0,65	0,93	1,27	25	13	-	-	-	1,5	-	18,2	5,3	34	8400	188	-	-
1.7.66	H.	"	122	256	150	6,2	3,38	0,27	0,43	0,86	1,24	19	10	90	-	-	1,4	-	13,5	3,7	36	13200	-	-	-
15.11.65	Z.	"	71	235	111	7,3	3,94	0,29	0,73	0,91	1,42	48	9	70	-	54	-	20	13,2	3,9	-	6300	100	-	-
16.7.65	K.E.	akute Hepatitis	76	214	88	7,8	3,90	0,42	0,50	0,89	2,06	78	170	100	-	75	6,4	-	11,9	3,8	31	6100	185	286	-
16.7.65	P.,W.	"	109	166	297	-	-	-	-	-	-	16	7	90	-	60	0,5	-	9,4	3,0	31	7300	34	216	-
26.7.65			118	166	303	-	-	-	-	-	§	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20.7.65	St.,K.	"	87	313	208	8,4	4,45	0,46	0,71	1,09	1,68	51	90	-	-	58	7,4	-	15,9	5,0	32	6000	212	-	-
15.4.66	Str.	"	53	170	1	7,4	3,92	0,29	0,33	0,63	2,22	40	400	-	-	41	10,4	-	13,5	4,5	30	7200	184	-	-
12.8.65	G.,G.	"	89	300	97	8,0	4,48	0,20	0,52	1,04	1,76	19	52	100	-	-	1,8	-	-	-	-	-	-	-	-
13.9.65	K.,L.	"	86	207	170	6,9	3.93	0,34	0,51	0,76	1,34	30	11	80	-	-	1,6	-	15.5	4,7	32	10000	138	269	-
13.9.65	D.,K.	"	96	238	166	8,0	4,16	0,32	0,60	1,28	1,60	55	9	90	-	90	2,2	-	14,4	4,6	31	10000	161	327	-
1.10.65	Sch.,K.	"	75	226	83	6,9	3,73	0,41	0,41	0,82	1,51	51	55	70	-	80	10,4	-	16,0	4,8	33	7700	183	298	-
30.6.66	J.	"	109	306	219	-	-	-	-	-	-	37	26	-	-	-	2,4	-	14,1	3,9	36	11500	-	-	-
1.7.66	H.	"	78	228	89	7,1	3,90	0,35	0,49	0,74	1,56	51	250	80	-	70	7,0	-	17,1	4,8	35	7400	-	-	-
1.7.66	Sch.,W.	"	83	282	131	-	-	-	-	-	-	36	102	-	-	-	8,4	-	15,3	4,5	34	7200	214	-	-
21.3.64	B.,H.	"	39	205	28	6,7	3,21	0,33	1,13	1,00	1,67	45	250	60	-	43	26,6	-	7,5	3,9	-	4200	-	-	-
19.7.65	L.	"	81	255	212	7,1	3,62	0,31	0,63	0,95	1,56	26	9	100	-	66	0,7	-	12,6	4,2	32	11000	159	327	-
14.7.65	H.	"	89	267	132	7,5	4,43	0,30	0,52	1,01	1,23	27	10	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle VII

Name	Diagnose	Häm(mg%)	Trans(mg%)	Hapt(mg%)	EBK(%)	Fe(%)
16.1.65 H.H.	Fettleber	103	213	166	275	242
15.6.65 H.H.	"	101	161	159	232	232
13.9.65 A.K.	"	86	136	253	183	75
8.9.65 R.S.	"	98	236	116	239	103
14.9.65 E.W.	"	91	230	193	342	144
30.3.66 O.R.	"	139	212	333	-	-
26.5.65 R.H.	Lebermetast.	25	106	4	156	132
15.9.65 W.H.	"	119	315	249	-	-
13.1.65 R.L.	"	53	135	270	-	-
8.6.65 H.H.	Verschlußikterus	81	212	143	-	-
5.5.65 S.K.	PCA b.norm. Leberfunkt.	103	319	234	392	20
26.5.65 L.N.	Verschlußikterus	121	294	278	-	-
10.8.65 F.O.	benigne Leberfibrose	78	211	142	-	-
7.5.65 S.R.	Cholelithiasis	110	255	205	-	-
4.8.65 F.M.	Bleivergiftung	109	310	129	382	113
17.7.64 H.-J.P.	Leberzellschaden n.	69	210	218	-	-
23.7.64 H.-J.P.	CCl_4	88	238	183	-	100
13.10.64 H.-J.P.	"	83	179	290	-	214

Tabelle VIII

Name	Diagnose	Häm(mg%)	Trans(mg%)	Hapt(mg%)	EBK(%)	Fe(%)
17.9.65 F.J.	Col.ulc.	96	260	166	-	-
26.7.65 G.S.	"	116	192	259	230	67
28.7.65 D.H.	"	113	292	167	332	117
2.8.65 A.M.	"	81	262	98	-	-
13.9.65 F.W.	"	57	193	12	252	92
27.9.65 G.R.	"	88	176	240	-	-
29.7.65 V.L.	"	100	244	323	323	86
22.3.65 G.S.	"	81	325	116	-	-
22.3.66 E.D.	"	110	306	28	-	-
4.4.66 A.B.	"	75	246	165	-	-
4.4.66 G.F.	"	116	320	64	-	-
4.4.66 L.W.	"	79	254	88	-	-
4.4.66 D.S.	"	81	268	54	-	-
4.4.66 F.K.	"	114	314	173	-	-
18.4.66 D.B.	"	118	387	211	-	-
30.3.66 R.P.	Nephr. Syndr.	42	21	359	-	-
28.9.66 L.M.	"	98	159	375	-	-

Tabelle IX

Datum	Name	Diagnose	Hä.	Tran.	Hapt.	GE(g%)	Alb.	α_1	α_2	β	γ	alkal. Phos.	SGOT	Takata	Ammo= niak	Quick	Brom- th.	Hb.	Mill. Erys	Hb_E	Leukos	Fe	EBK	Bilir.	Ret.
			mg/100 ml				(g%)	(g%)	(g%)	(g%)	(g%)	I/1	U/1	mg%	%	%	%	g%		%		g%	g%	mg%	‰
28.9.65	R.,H.	Akute Myelose	153	161	400	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,8	2,5	31	9700	188	200	-	-
15.9.65	Sch.,W.	"	171	109	323	7,6	3,95	0,53	0,98	0,80	1,33	23	-	100	-	60	-	9,6	2,7	37	144000	-	-	0,8	12
28.9.65	L.,H.	"	127	184	269	7,3	3,69	0,36	0,80	1,13	1,31	17	9	-	-	-	-	13,2	3,8	35	14700	230	235	0,5	-
1.11.65	K.,M.	"	60	69	301	3,9	1,83	0,39	0,58	0,43	0,66	24	16	-	-	-	-	9,0	2,7	33	7500	53	85	0,6	-
30.3.66			92	135	340	6,5	3,44	0,29	0,65	0,81	1,30	7	14	-	-	41	-	8,8	2,7	30	10500	-	-	0,7	-
9.7.65	Sch.-N.	chron. Myelose	122	269	146	6,6	3,96	0,40	0,46	0,89	0,89	31	20	-	-	63	-	12,3	3,9	31	5300	140	296	-	18
12.8.65	K.	"	136	269	209	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,2	3,5	27	196000	-	-	-	-
10.5.66	H.,A.	"	158	185	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,8	3,9	34	10300	198	232	-	17
29.3.65	S.	"	104	296	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14,7	4,6	32	3400	-	-	-	-
24.5.66	S.,P.	"	107	270	237	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,6	3,1	40	9000	-	-	-	-
24.5.66	K.	"	63	123	177	7,2	3,71	0,50	0,57	0,83	1.58	-	-	-	-	-	-	13,9	4,2	33	57500	-	-	0,5	-
17.5.66	B.,M.	"	134	338	120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,7	4,7	33	15500	-	-	-	-
27.4.66	D.,M.	"	100	227	150	7,2	4,03	0,36	0,61	0,97	1,22	31	10	-	-	-	-	13,5	4,0	33	14800	-	-	-	-
11.5.66	Sch.,M.	"	122	320	155	6,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,0	3,3	33	17800	-	-	-	26
30.3.66	St.,M.	"	145	294	145	6,8	3,91	0,34	0,54	1,05	1,05	-	9	-	-	-	-	11,0	3,0	36	79100	98	370	-	20
13.5.66	R.,M.	"	107	170	226	7,3	4,60	0,36	0,50	0,63	1,02	76	12	-	-	-	-	13,3	4,1	33	27800	120	208	0,4	-
24.5.66	G.,I.	"	127	368	262	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle X

Datum	Name	Diagnose	Hä. mg/100	Tran. mg/100	Hapt. ml	GE(g%)	Alb. (g%)	α_1 (g%)	α_2 (g%)	ß (g%)	γ (g%)	alkal. Phos. U/l	SGOT U/l	Takata mg%	Ammo=niak %	Quick %	Brom-th. %	Hb. g%	Mill. Erys.	Hb_E %	Leukos	Fe %	EBK %	Bilir. mg%	Ret. ‰
5.5.66	R.,K.	M.Hodgkin	148	294	186	7,8	3,98	0,46	0,78	1,17	1,40	48	-	-	-	-	-	14,1	4,1	34	5400	100	-	-	-
5.5.66	Th.K.	"	163	298	261	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,5	4,5	30	4500	-	-	-	-
3.5.66	W.,G.	"	109	285	194	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,6	3,9	32	4000	-	-	-	- §
20.4.66	H.,W.	"	105	348	95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14,1	5,0	29	8700	-	-	-	-
19.4.66	P.	"	133	320	202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14,8	5,2	29	7800	-	-	-	-
27.4.66	S.,K.	"	133	314	131	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17,0	4,3	40	7500	-	-	-	-
24.9.65	v.B.,M.	"	129	176	443	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,3	3,7	30	8500	28	258	-	-
7.10.65	K.	"	141	102	397	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,0	3,0	30	8800	58	156	-	-
20.4.66	M.,I.	"	155	252	217	7,4	3,73	0,48	0,81	1,03	1,33	23	10	-	-	-	-	13,3	4,2	32	6900	67	-	0,3	-
9.7.65	K.,H.	Lympho=sarkom	113	150	261	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16,9	5,0	34	4500	167	172	-	-
23.5.66	Sch.,M.	"	134	155	125	6,1	2,92	0,46	0,79	0,76	1,15	26	12	-	-	-	-	9,2	2,8	33	4900	76	182	0,4	-
5.5.66	K.	Retikulo=sarkom	122	330	261	-					-	-	-	-	-	-	-	15,3	4,5	34	37000	-	-	-	-
27.9.65	H.,G.	"	79	130	210						-	-	-	-	-	-	-	13,2	3,4	38	5100	49	192	-	-
19.4.66	U.,Ch.	Plasmo=zytom	116	343	160	7,8	4,56	0,39	0,54	0,94	1,26	-	-	-	-	-	-	12,6	3,4	36	12600	-	-	0,5	-
10.5.66	N.,Ph.	"	104	333	167	7,1	4,15	0,39	0,57	0,85	1,13	-	-	-	-	-	-	14,4	4,9	29	6500	-	-	-	-
23.11.65	L.,H.	"	85	176	286	12.3	4,30	0,49	0,74	0,98	5,88	11	10	30	-	65	+	13,8	3,1	44	11200	122	218	0,6	4
22.11.65	W.,G.	"	122	144	172	8,3	3,15	0,50	0,95	1,12	2,61	30	11	-	-	81	-	15,0	4,2	35	13400	-	-	-	-
12.7.65	P.,W.	"	110	140	235	9,3	3,11	0,37	0,65	0,70	4,46	34	-	-	-	-	-	13,3	4,0	33	6000	83	197	0,5	-
21.11.65	K.,Ch.	"	94	121	195	9,4	3,57	0,37	0,56	0,75	4,14	13	8	70	-	-	-	12,3	3,1	39	3800	156	-	0,3	-
17.9.65	J.,E.	"	96	138	164	10,0	2,10	0,30	0,30	0,50	6,80	24	6,0	-	-	-	9	9,4	3,8	33	5000	101	168	-	-
21.4.65	O.,A.	"	125	175	204	8,9	2,67	0,49	0,93	0,67	4,14	50	10	30	-	-	17	12,1	3,9	31	12000	-	-	0,4	-

Tabelle XI

Datum	Name	Diagnose	Hä. mg/100 ml	Tran. mg/100 ml	Hapt. mg/100 ml	GE(g%)	Alb. (g%)	α_1 (g%)	α_2 (g%)	ß (g%)	γ (g%)	alkal. Phos. U/l	SGOT U/l	Takata mg%	Ammoniak %	Quick %	Bromth. %	Hb. g%	Mill. Erys.	Hb$_E$ %	Leukos	Fe %	EBK %	Bilir. mg%	Ret. ‰
7.10.65	G.,G.	Perniciöse Anämie	67	167	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46,2	4,7	34	7200	109	243	-	-
12.10.65	H.,M.	"	71	161	105	7,6	3,72	0,42	0,53	0,95	1,97	-	9	-	-	-	-	10.8	2,8	38	8600	-	-	-	59
12.8.65	W.,M.	"	138	232	194	7,2	4,21	0,32	0,50	0,79	1,36	-	-	-	-	-	-	9,2	2,9	32	6300	110	290	-	30
27.7.65	W.,W.	"	81	248	55	7,1	4,47	0,32	0,53	0,78	0,99	-	-	-	-	-	-	10,6	3,4	31	4600	142	305	0,4	10
20.4.66	P.,L.	Eisenmangelanämie	109	285	118	7,4	4,88	0,30	0,52	0,74	0,96	22	10	-	-	-	-	16,1	4,6	35	5200	-	-	0,6	-
15.7.65	Sch.,H.	"	86	168	307	6,5	3,38	0,52	0,91	0,78	0,91	22	8	100	-	75	-	8,7	3,2	27	9700	19	176	0,4	-
19.7.65	P.,K.	"	175	220	392	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,2	4,3	31	11900	72	251	-	-
30.7.65	S.,M.	Infektanämie	95	237	210	7,4	3,85	0,44	0,81	0,85	1,44	-	-	-	-	-	-	12,4	4,1	31	13000	61	-	-	-
14.2.65	S.,M.	"	88	162	185	6,4	2,98	0,41	0,70	0,70	1,60	-	-	-	-	-	-	15,0	4,5	33	9300	100	225	-	-
15.9.67	H.	"	119	154	438	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	73	-	-	-
27.4.66	D.,W.	Sid.-achr. Anämie	115	252	123						-	-	-	-	-	-	-	12,6	3,7	34	12800	-	-	-	-
30.9.65	L.,H.	Aplast. Anämie	110	232	312	6,2	3,75	0,43	0,68	0,77	1,05	26	14	-	-	-	-	13,0	3,9	33	9500	240	320	0,8	-
3.5.66	L.,H.	"	100	260	333						-	-	-	-	-	-	-	16,1	4,9	33	9300	132	-	-	-
10.5.66	J.,H.	Hämolyt. Anämie	127	372	56	8,7	4,87	0,44	0,61	1,31	1,48	-	-	-	-	-	-	16,1	6,0	27	5600	200	396	0,7	2
20.4.66	K.	"	125	193	157						-	-	-	-	-	-	-	13,9	5,6	25	7300	-	-	-	-
12.8.65	B.,G.	Hist.refr. Anämie	94	304	107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,3	4,5	29	7500	70	382	-	-
16.5.66	A.W.	Polyzythhämia v.	125	246	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	--	-	-	-	-	-		-	-	-	-
27.4.66	S.S.	"	127	330	74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.5.66	R.M.	Osteom.-fibrose	97	362	99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.5.66	G.S.	"	104	199	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29.3.66	H.M.	Chron. Lymphad.	124	238	165	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle VII

Name	Diagnose	Häm(mg%)	Trans(mg%)	Hapt(mg%)	EBK(γ%)	Fe(γ%)
16.1.65 H.H.	Fettleber	103	213	166	275	242
15.6.65 H.H.	"	101	161	159	232	232
13.9.65 A.K.	"	86	136	253	183	75
8.9.65 R.S.	"	98	236	116	239	103
14.9.65 E.W.	"	91	230	193	342	144
30.3.66 O.R.	"	139	212	333	-	-
26.5.65 R.H.	Lebermetast.	25	106	4	156	132
15.9.65 W.H.	"	119	315	249	-	-
13.1.65 R.L.	"	53	135	270	-	-
8.6.65 H.H.	Verschlußikterus	81	212	143	-	-
5.5.65 S.K.	PCA b.norm. Leberfunkt.	103	319	234	392	20
26.5.65 L.N.	Verschlußikterus	121	294	278	-	-
10.8.65 F.O.	benigne Leberfibrose	78	211	142	-	-
7.5.65 S.R.	Choleli=thiasis	110	255	205	-	-
4.8.65 F.M.	Bleivergiftung	109	310	129	382	113
17.7.64 H.-J.P.	Leberzellschaden n. CCl_4	69	210	218	-	-
23.7.64 H.-J.P.	"	88	238	183	-	100
13.10.64 H.-J.P.	"	83	179	290	-	214

Tabelle VIII

ame	Diagnose	Häm(mg%)	Trans(mg%)	Hapt(mg%)	EBK(%)	Fe(%)
7.9.65 .J.	Col.ulc.	96	260	166	-	-
.7.65 .S.	"	116	192	259	230	67
8.7.65 .H.	"	113	292	167	332	117
.8.65 .M.	"	81	262	98	-	-
3.9.65 .W.	"	57	193	12	252	92
7.9.65 .R.	"	88	176	240	-	-
9.7.65 .L.	"	100	244	323	323	86
2.3.65 .S.	"	81	325	116	-	-
2.3.66 .D.	"	110	306	28	-	-
.4.66 .B.	"	75	246	165	-	-
.4.66 .F.	"	116	320	64	-	-
.4.66 .W.	"	79	254	88	-	-
.4.66 .S.	"	81	268	54	-	-
.4.66 .K.	"	114	314	173	-	-
3.4.66 .B.	"	118	387	211	-	-
0.3.66 .P.	Nephr. Syndr.	42	21	359	-	-
8.9.66 .M.	"	98	159	375	-	-

Für die immer gewährte Hilfe und Unterstützung in der Medizinischen Klinik Marburg möchte ich besonders herzlich Herrn Prof. Dr. G.A. Martini und meinem Doktorvater, Herrn Doz. Dr. G. Strohmeyer, danken.

Lebenslauf

Am 26. Mai 1941 wurde ich als Sohn des Internisten Dr. med. Walther Ruge und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Schilling, in Hannover geboren. Von 1947-1951 besuchte ich die Volksschule, danach das Kaiser-Wilhelm-Gymnasium in Hannover, wo ich am 21. II. 1961 das Abitur bestand. Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg zum Medizinstudium. Dort legte ich am 27. IV. 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 20. IV. 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester begann ich in Marbug, setzte sie in Wien (1964/65) und München (1965) fort und kehrte zum Wintersemester 1965/66 nach Marburg zurück. Hier bestand ich am 4. VIII. 1967 das medizinische Staatsexamen.

Meine 1. Medizinalassistentenstelle trat ich in der Medizinischen Klinik an. Augenblicklich bin ich am Pathologischen Institut in Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg: Amon, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Bücher, Dimroth, Dölle, du Mesnil de Rochemont, Drawert, Exner, Gedigk, Hamm, Hensel, Hildebrandt, Hohorst, Knauff, Lang, Linneweh, Mann, Mahr, Martini, Marx, Niessing, Petry, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stender, Strohmeyer, Walcher, Würterle;

in München: Bickenbach, Bungeler, Eyer, Georgii, Kolle, Schuck, Schwiegk, Zenker;

in Wien: Böck, Fellinger, Fuchsig, Jesserer, Langer, Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer.